

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК 617-001.17-089-036.82:616.018.2-007.17

*На правах рукописи*

**ЕМЕЛЬЯНОВА**

**Альбина Миннегаязовна**

**Оптимизация комплексного лечения и реабилитации пациентов с  
ожоговыми ранами с учетом дисплазии соединительной ткани**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности

14.01.17 - Хирургия

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Стяжкина Светлана Николаевна**

Ижевск - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	10
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОЖГОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ С УЧЕТОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>16</b>
1.1. Структура ожогового травматизма. Общие принципы диагностики и лечения.....	16
1.1.1. Эффективность лечения Ронколейкином.....	22
1.1.2. Местное лечение ожоговых ран.....	23
1.1.3. Основные направления местного лечения ожоговых ран.....	24
1.2. Раны и раневые инфекции.....	25
1.2.1. Микробиология ран.....	25
1.2.2. Заживление ран при острых и хронических состояниях.....	26
1.2.3. Диагностика раневых инфекций.....	27
1.2.4. Лечение раневых инфекций.....	27
1.3. Дисплазия соединительной ткани: определение, классификация, формы проявления.....	29
1.3.1. Структура соединительной ткани.....	29
1.3.2. Функции соединительной ткани.....	32
1.3.3. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани....	35
1.3.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани.....	36
1.3.5. Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани.....	37
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39</b>
2.1. Клиническая часть.....	40
2.1.1. Определение площади ожога.....	41
2.1.2. Определение глубины ожога.....	41

2.1.3. Клинические критерии эффективности хирургического лечения.....	41
2.1.4. Стандартное лечение пациентов с глубокими ранами.....	41
2.1.5. Лечение глубоких ран при дисплазии соединительной ткани с курсом цитокинотерапии.....	42
2.2. Статистические методы.....	42
<b>ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ РОНКОЛЕЙКИНА НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРОБНЫЕ КОЛОНИИ И РАНЕВЫЕ ПРОЦЕССЫ У ЖИВОТНЫХ.....</b>	<b>44</b>
3.1. Воздействие ронколейкина на патогенные микробные колонии....	44
3.2. Воздействие ронколейкина на раневые процессы у животных.....	47
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ.....</b>	<b>51</b>
4.1. Результаты лечения пациентов с глубокими ожогами в контрольной группе без дисплазии соединительной ткани.....	56
4.2. Результаты лечения глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани в группе сравнения.....	60
4.3. Эффективность совместного применения ронколейкина в лечении глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани.....	64
4.4. Исследование качества жизни пациентов с ожогами III степени с учетом дисплазии соединительной ткани.....	68
4.5. Анализ метаданных глубоких ожогов с применением метода линейной регрессии.....	73
<b>ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ РАН И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВЫМИ РАНЕНИЯМИ III И IV СТЕПЕНИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....</b>	<b>84</b>
5.1. Бактериальная обсемененность ожоговых ран.....	84
5.2. Морфологические особенности ожоговых ран.....	86
5.3. Гистологическая характеристика расщепленных кожных лоскутов	89

5.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани у пациентов с глубокими ожогами.....	93
<b>ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КОМБУСТИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19.....</b>	<b>96</b>
<b>ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>108</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>121</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>122</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....</b>	<b>140</b>

## **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АДП – Аутодермопластика

ВКМ – Внеклеточная матрица

ВОЗ – Всемирная организация здоровья

ДСТ – Дисплазия соединительной ткани

МАР – Малые аномалии развития

ММП - Матриксные металлопротеиназы

нДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

П.т. – Поверхность тела

ПЭГ – полиэтилен гликолевый

РВП – Росто-весовой показатель

рИЛ-2 – рекомбинантный интерлейкин-2

СТ – Соединительная ткань

ФНО – фактор некроза опухоли

ХимНЭ – Химическая некрэктомия

ЭКГ – электрокардиография

ЭХН – Этапная хирургическая некрэктомия

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В последние десятилетия актуальной становится проблема диагностики и лечения раневых процессов при ожоговых травмах. Количество травматизма неуклонно растет, как среди городского, так и среди сельского населения, что указывают данные исследования ряда ученых. Наиболее тяжелыми для лечения являются пациенты с ожоговыми ранами, в том числе с комбинациями травматических повреждений других органов. Ведутся поиски улучшения результатов лечения ожоговых ран с учетом дисплазии соединительной ткани [Земсков В.М., Земцовский Е.В., 2017].

Дисплазия соединительной ткани является проблемой 21 века. Ежегодно увеличивается количество травматизма, в том числе за счет ожогов. В связи с этим остро встает вопрос о влиянии дисплазии соединительной ткани на процессы регенерации инфицированных ран, в особенности вызванных воздействием высоких температур, что ежегодно обсуждается на съездах и конференциях в России и в других странах.

В России ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев ожоговой травмы [Шабанов В.Э., 2015; Алексеев А.А., 2020].

В последние полвека проблема ожогов является одной из самых сложных в современной медицине. Это обусловлено существенным распространением ожогов среди населения, в связи с чем, их можно назвать травматической эпидемией современных густонаселенных городов промышленно-развитых стран мира. Так, в США ежегодно получают ожоги 2 млн человек, в России – 500 тысяч. Из числа последних госпитализируются 150 тыс. пострадавших. Кроме того, летальность от ожогов не только остаётся значительной (в целом по России – 3-3,3% в 2000-2010 гг.), но и в современных социально-экономических условиях имеет тенденцию к дальнейшему росту [Алексеев А.А., 2020]. Наибольший её уровень, до 30-50% и более, наблюдается тогда, когда общая площадь ожогов превышает 40% поверхности тела (п.т.), а глубоких – 30% п.т. [Жегалов В.А., 2019, Тюрников Ю.И., 2020].

Структура ожогового травматизма менялась с течением времени, а к

настоящему времени выявилась тенденция к увеличению ожогов IIIA, IIIB и IV степеней [Мартыненко Е.Е., 2017; Rowan, 2015].

Данный вид травмы характеризуется высокой смертностью, инвалидизацией и длительным лечением, что делает его острой медико-социальной проблемой. [Унижаева А.Ю., 2012; Brusselaers N., 2010].

Ожоги находятся на 4 месте среди видов травм, следующие за дорожно-транспортными происшествиями (данные ВОЗ) [Gunning A.C., 2015]. Ежегодно медицинская помощь при ожогах оказывается примерно 6 миллионам пострадавшим, а около 195000 в год умирают.

В структуре травматизма в Российской Федерации термические ожоги находятся на 3 месте, и ежегодно такую травму получает более 250 тысяч граждан [Пономарева Н.А., 2009; Ганиева Р.Р., 2019; Данные статистического сборника Министерства здравоохранения России, 2018]. Дополнительно к этому высока доля госпитализации, а именно 100 тыс. пациентов и около 50 тыс. из с глубокими ожогами. При этом, самые тяжелые виды ожогов IIIB и IV степени занимают более 20% площади тела у 15-17% пациентов [Brusselaers N., 2010; Зиновьев Е.В., 2019].

Смертность пациентов при глубоких ожогах тела составляет 6,0%, средний оборот койки для лечения больных ожогами – 13,0% [Алексеев А.А., 2017; Тюрников Ю.И., 2017]. Хотя видна тенденция к снижению летальности по сравнению с 2009г., когда она составляла 8,7%, а средний оборот койки был 11,9% [Алексеев А.А., 2013].

### **Степень научной разработанности изучаемой проблемы**

Активная коррекция urgentных состояний на данный момент позволяет снизить смертность в ближайшее время от момента получения травмы у лиц трудоспособного, молодого возраста, но вместе с этим произошло увеличение числа отсроченных осложнений среди тяжелобольных [Мартыненко Е.Е., 2017].

Инвалидизация после перенесенной ожоговой травмы составляет 1-2,3%, высока потребность в дальнейших реконструктивных оперативных вмешательствах, составляющая 40% у всех пациентов с глубокими ожогами

[Gauglitz G.G., 2013; Payarviparong K., 2015; Karppinen S.M., 2019].

Около 30% пациентов с ожоговой травмой являются людьми трудоспособного возраста, что делает эту проблему общественно значимой для общества и здравоохранения в частности [Бобровников А.Э., 2017].

Последние тенденции в изучении ожоговой болезни состоят в изучении связи с коморбидной патологией [Оганов Р.Г., 2017; Шабаева Е.Н., 2017].

Коморбидность – сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Относительно практически любой хирургической патологии весомый вклад в коморбидность вносит наличие ДСТ у пациента, так как она является утяжеляющим фактором, влияющим на время, эффективность и исход лечения как хирургических заболеваний в целом так и ожоговой болезни в частности [Мурга В.В., 2017].

Не смотря на разработанные алгоритмы лечения ожогов в случае наличия у пациентов дисплазии соединительной ткани возникают вопросы касательно влияния на подготовку и результат лечения пациентов [Tricco A.C., 2015]. В связи с этим остро стоит потребность в улучшении диагностики и комплексного лечения у пациентов с тяжелыми формами ожогов и дисплазией соединительной ткани.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.** Диссертационная работа является составляющей частью плановых исследований ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ и выполнена согласно отраслевой научно – исследовательской программе МЗ РФ №3 «Диагностика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в хирургии с применением детоксикации и иммунокоррекции».

Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных с ожогами в Удмуртской Республике». Предмет исследования – пациенты, получившие ожоговую травму,

проживающие в Удмуртии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре факультетской хирургии. Номер государственной регистрации АААА-А20-120111790013-2. Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России на базе БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска в ожоговом отделении за период с 2017 по 2021 годы. Диссертационная работа основывается на принципах доказательной медицины.

## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения пациентов с ожоговыми ранами с учетом дисплазии соединительной ткани.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние ронколейкина на микроорганизмы в стендовом эксперименте и его воздействие на патогенную микрофлору и динамику регенерации при ожоговых ранах в эксперименте на лабораторных животных.

2. Проанализировать особенности регенерации ожоговых ран у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани с учетом включения в комплексную терапию препарата ронколейкин.

3. Изучить частоту и характер периоперационных осложнений, длительности лечения при применении комплексного лечения пациентов с глубокими раневыми процессами при использовании ронколейкина с учетом дисплазии соединительной ткани.

4. Проанализировать показатели качества жизни у пациентов с глубокими ожогами и дисплазией соединительной ткани, получающими комплексную терапию с включением ронколейкина в динамике по отношению к группе сравнения.

**Объект исследования.** Объектом исследования являлись 157 пациентов с ожоговой травмой III степени, в том числе 107 с осложненным коморбидным фоном в виде дисплазии соединительной ткани. Среди наблюдаемых больных пациентов мужского пола было 104 человека (66,3%), женщин – 53 человека (33,7%) со средним возрастом  $52,6 \pm 15,2$  года.

**Предмет исследования.** Изучение особенностей течения раневого процесса у пациентов с глубокими ожогами и дисплазией соединительной ткани, лечения, реабилитации этой группы больных.

### **Научная новизна исследования**

1. Изучены особенности микробной флоры у пациентов с глубокими раневыми процессами, а также влияние ронколейкина на наиболее часто встречающуюся патогенную микрофлору при раневых инфекциях.

2. Впервые для лечения глубоких ожогов применен препарат ронколейкин, доказана его эффективность при местном и внутривенном введении

3. Изучены иммунологические, токсикологические изменения, возникающие в результате комплексного применения ронколейкина.

4. Впервые изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения и реабилитации и качества жизни у пациентов в основной группе и группе сравнения с глубокими раневыми процессами с учетом дисплазии соединительной ткани.

5. Разработана и внедрена локорегиональная методика лечения инфицированных термических ожогов с раствором ронколейкина (Получено свидетельство регистрации интеллектуальной собственности № 02.20 от 20.03.2020г.).

**Теоретическая и научно-практическая значимость исследования** проявляется в возможности использования данных диссертационного исследования в качестве подтверждения ряда гипотез в научной среде, относительно влияния дисплазии соединительной ткани на раневой процесс. Помимо этого, результаты диссертационной работы могут применяться в обучении студентов, ординаторов, врачей на кафедрах хирургического профиля.

Отображены доступные методы определения клинических признаков дисплазии соединительной ткани в медицинских организациях, не требующие применения дорогостоящих методов исследования. Показано влияние дисплазии соединительной ткани на течение раневых процессов при глубоких ранах различной этиологии. Комплексное лечение глубоких ран у пациентов с признаками дисплазии с применением ронколейкина позволяет улучшить результаты лечения данной категории пациентов, сократить сроки лечения пострадавших с глубокими ранами, уменьшить число местных осложнений в виде лизиса пересаженных аутодермотрансплантатов и генерализации инфекции.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Выявлено выраженное бактериостатическое действие ронколейкина по отношению к наиболее встречающейся микрофлоре при раневых инфекциях, улучшение регенераторных процессов в экспериментальных условиях модели по созданию раневых инфекций.

2. Выявленная у пациентов дисплазия соединительной ткани ухудшает динамику заживления глубоких ожогов, влияет на качество проводимого лечения, повышает частоту инфицирования и увеличивает число осложнений, что доказано клиническими, лабораторными, морфологическими и иммунологическими исследованиями.

3. Предложенный вариант иммунотерапии препаратом ронколейкина при местном и внутривенном введении в дозе 500000 ЕД в 2-3 раза по отношению к группе сравнения улучшает динамику раневого процесса при гнойных и ожоговых ранах.

4. Цитокинотерапия в комплексе проводимого лечения у пациентов с раневой инфекцией гнойной и ожоговыми ранами с признаками дисплазии в 1,5-2 раза уменьшает частоту периоперационных осложнений, улучшает показатели лабораторных и иммунологических исследований, уменьшает время стационарного лечения, а также его ближайшие и отдаленные результаты.

**Степень достоверности результатов** подтверждается подлинными данными, внушительным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на результатах проведения научного анализа результатов исследований.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует пунктам 3, 4, 8 паспорта специальности 14.01.17-Хирургия. Согласно «Паспорта специальности «Хирургия» в диссертационном исследовании проанализированы особенности глубокой ожоговой травмы у пациентов с дисплазией соединительной ткани: влияние дисплазии на

длительность лечения, развитие периоперационных осложнений, качество жизни в ближайших и отдаленный период после травмы, иммунологические показатели крови. Наблюдаемым пациентам проводились клинические, лабораторные, иммунологические, морфологические и биохимические методы исследования.

Клиническая хирургия соответствует по паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.17 - Хирургия: подпункт 3.1. – изучение причин и механизмов развития ожоговых травм у пациентов, госпитализированных в ожоговое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» за 2017-2021 г.г.; 3.2. – разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждение ожоговых травм с учетом региональных особенностей Удмуртской Республики; 3.3. – изучены иммунологические показатели у пациентов с ожоговыми ранами на всех этапах проводимого лечения; 4.1. – обобщен опыт лечения гнойных и ожоговых ран в Удмуртской Республике; 4.2. – в стендовом эксперименте изучены антимикробные свойства препарата ронколейкин; 8.1. – усовершенствованы методы лечения ожоговых ран с внедрением их в клиническую практику.

**Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.** При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 80%. Автору принадлежит формулирование проблемы, постановка цели, задач и разработка дизайна исследования, анализ фактического материала и обобщение результатов, подготовка научных публикаций. Автором лично производился прием пациентов, поступающих с ожоговой травмой, диагностика их состояния, определение степени тяжести и площади ран, проводилось лечение в условиях стационара, оперативные вмешательства.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Материал и основные положения работы доложены и обсуждены в рамках VII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, с международным участием «Современные аспекты медицины и

биологии» (Ижевск, 2018), на втором съезде хирургов Приволжского Федерального Округа (Н. Новгород, 2018), XIV международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (North Charleston, США, 2018), на международной конференции «Research transfer» (Китай, 2018), на республиканской научно-практической конференции «Избранные вопросы эндокринологии в работе врача первичного звена» (Ижевск, 2019), на XI всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы» (Казань, 2019), на VII международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2020), на международной научной конференции «Высокие технологии и инновации в науке» и всероссийской научно-практической конференции «Национальная безопасность России: актуальные аспекты» (Санкт-Петербург, 2021), на III Съезде хирургов Приволжского федерального округа (г. Нижний Новгород 2022) на Республиканской научно-практической конференции (III годовичная) ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет», посвященной 30-летию XVI-ой сессии Верховного Совета Республики Таджикистан «Актуальные вопросы современной медицины: проблемы и их решение». (Таджикистан, Дангара, 2022). Материал диссертационной работы внедрен в практику лечения пациентов с глубокими ожогами в комбустиологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ» МЗ УР.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК при Президенте РТ, получено 1 рационализаторское предложение.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 145 страницах компьютерного набора (шрифт Times New Roman, 14, интервал-1,5), состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, четырех глав собственных результатов исследований,

обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Список литературы включает 161 источник, в том числе 115 отечественных и 46 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 39 рисунками и 34 таблицами.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОЖГОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ С УЧЕТОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Структура ожогового травматизма. Общие принципы диагностики и лечения**

В период с 2017 по 2021 годы более полумиллиона человек в мире пострадали и погибли от огня, высокой температуры и горячих веществ, а 37 миллионам человек, которым установлена инвалидность, нуждаются в медицинской помощи [137]. Более 95% ожоговых травм приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [140].

Три основных фактора риска смерти пациентов с ожогами – это пожилой возраст, неповерхностный ожог, составляющий менее 40% от общей площади поверхности ожога и ингаляционная травма [133].

Ожог – это повреждение кожи или другой органической ткани, в основном вызванное воздействием тепла или других возбудителей (радиация, электричество, химические вещества) [1, 2].

Травма от электрического ожога вызвана теплом, которое выделяется, когда электрическая энергия проходит через тело, вызывая глубокое повреждение тканей. Величина повреждения зависит от пути прохождения тока, сопротивления протеканию тока через ткани, силы и продолжительности протекания тока. Различные типы тока вызывают различные степени повреждения. Например, переменный ток более опасен, чем постоянный, и он часто связан с остановкой сердца, фибрилляцией желудочков и тетаническими сокращениями мышц [1, 3].

Термические ожоги вызываются внешними источниками тепла (горячими или холодными), ожогами (горячими жидкостями), в результате передачи энергии, горячими твердыми предметами, паром и холодными предметами.

Типы термических ожогов:

1. Ожоги от высоких температур - приводят к примерно 70% ожогов у детей. Они также часто встречаются у пожилых людей. Распространенными механизмами являются пролитие горячих напитков или жидкостей или воздействие горячей воды для купания. Ожоги, как правило, вызывают поверхностные или поверхностные частичные ожоги [4].

2. Контактные ожоги - эти типы ожогов обычно наблюдаются у людей с эпилепсией или у тех, кто злоупотребляет алкоголем или наркотиками, или у пожилых людей после потери сознания. Контактные ожоги, как правило, являются глубокими кожными ожогами или ожогами всей толщины. Они возникают после контакта с очень горячим предметом или поверхностью.

3. Обморожение возникает, когда кожа длительное время подвергается воздействию холода, что приводит к замерзанию кожи или других подлежащих тканей. Это связано с прямым повреждением клеток в результате кристаллизации воды в ткани и косвенным повреждением от ишемии [5, 65].

Повреждение от химического ожога вызвано контактом тканей с химическими веществами, такими как сильные кислоты, щелочи или органические соединения. Химические вещества в зависимости от продолжительности воздействия и природы агента оказывают различное воздействие на кожу. Например, контакт с кислотой вызывает коагуляционный некроз ткани (в результате чего может быть сохранена архитектура мертвой ткани), в то время как щелочные ожоги вызывают колликвационный некроз (в результате чего ткань превращается в жидкую вязкую массу). Системная абсорбция некоторых химических веществ опасна для жизни, а местное повреждение может охватывать всю толщу кожи и подлежащих тканей [1].

Лучевой ожог – это повреждение кожи или других биологических тканей и органов вследствие длительного воздействия радиации, лучевой терапии, например рентгеновского излучения, и ядерной энергией. Лучевые ожоги часто ассоциируются с раком из-за способности ионизирующего излучения взаимодействовать с ДНК и повреждать ее [1,6].

Локальный эффект происходит сразу после травмы, и ожоговую рану

можно разделить на три зоны [4, 7].

1. Зона коагуляции: это происходит в точке максимального повреждения, и эта зона характеризуется необратимым повреждением тканей из-за коагуляции составляющих белков, которая происходит в результате повреждения.

2. Зона застоя или зона ишемии: эта зона прилегает к зоне коагуляции и подвержена умеренной степени повреждения, связанной с утечкой из сосудов, повышенной концентрацией сосудосуживающих средств и местными воспалительными реакциями, приводящими к нарушению перфузии тканей. Но целостность ткани в этой зоне можно сохранить при надлежащем уходе за раной [50].

3. Зона гиперемии: это самая внешняя зона. Он характеризуется облегчением кровоснабжения и воспалительной вазодилатацией. Ткань здесь восстановится, если не будет тяжелого сепсиса или продолжительной гипоперфузии [8].

Системный ответ. При тяжелой ожоговой травме  $> 30\%$  комплексной реакции TBSA возникает как в области ожога, так и в области, удаленной от ожога. Цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления высвобождаются в избытке, что приводит к обширным воспалительным реакциям в течение нескольких часов после травмы [9, 10]. Воспалительная реакция приводит к быстрому образованию отека, который вызван повышенной проницаемостью микрососудов, повышенным гидростатическим давлением в микрососудах, расширением сосудов и повышенной внесосудистой осмотической активностью. Эти реакции обусловлены прямым тепловым воздействием на микроциркуляторное русло и химическими медиаторами воспаления. Расширение сосудов и повышенная венозная проницаемость на ранней стадии повреждения вызваны высвобождением гистамина. Кроме того, простагландин высвобождается при повреждении клеточных мембран, что вызывает высвобождение бескислородных радикалов, высвобождаемых из полиморфноядерных лейкоцитов, которые активируют ферменты,

катализирующие гидролиз предшественника простагландина. Эти гемодинамические изменения приводят к постоянной потере жидкости из кровообращения, вызывая повышение уровня гематокрита и быстрое падение объема плазмы, что приводит к снижению сердечного выброса и гипоперфузии на клеточном уровне. Ожоговый шок возникает, если потеря жидкости не восстанавливается должным образом [12].

Помимо ожогового шока, ожоговая травма может привести к другим видам травм, включая ингаляционную травму. Травма при вдыхании вызвана нагреванием или вдыханием дыма или химических продуктов сгорания, что приводит к различным степеням повреждения. Обычно он присутствует в сочетании с ожогом и может варьироваться от незначительной травмы до тяжелой травмы. Ингаляционные травмы можно разделить на три типа: системная токсичность из-за продуктов сгорания (отравление монооксидом углерода (CO) и цианидом); термическое повреждение верхних дыхательных путей; и химическое повреждение нижних (бронхов и дистальных отделов) дыхательных путей.

Оценка состояния пациентов с ожогами включает два важнейших параметра: глубину раны и TBSA [105]. Ожоги также могут быть оценены с помощью TBSA девятибалльным методом, а таблица Лунда-Браудера дает точное измерение площади поврежденной поверхности тела пациента.

Размер ожога определяется одним из методов: Правило девяти, Ладонная поверхность.

Правило девяти – этот метод также известен, как Правило девяти Уоллеса, потому что он назван в честь доктора Александра Уоллеса, хирурга, который первым опубликовал метод. Правило девяти используется для оценки общей площади поверхности тела, задействованной у пациентов с ожогами, а также используется для оценки жидкостной реанимации, необходимой пациенту с ожогами. Оценка поверхности тела производится путем присвоения процентов различным участкам тела [6, 12].

Ожоговая травма в зависимости от тяжести травмы может привести как к

местному, так и к изнурительному системному воздействию на все другие органы и системы, удаленные от зоны ожога.

Первоначальная реакция на тяжелую ожоговую травму характеризуется гиповолемией и снижением венозного возврата. Это одновременно приводит к снижению сердечного выброса, увеличению частоты сердечных сокращений и периферического сопротивления. В дополнение к сердечной дисфункции увеличивается сопротивление легких, что приводит к увеличению рабочей нагрузки на правый и левый желудочки [13, 14].

Влияние на дыхательную систему. После вдыхания дыма в легких выделяются медиаторы воспаления, что приводит к бронхоконстрикции и респираторному дистресс-синдрому у взрослых [4].

Почечная система поражается в результате изменений в сердечно-сосудистой системе. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации снижаются из-за гиповолемии, снижения сердечного выброса и эффектов ангиотензина, вазопрессина и альдостерона. Эти изменения обычно проявляются в форме олигурии как раннего признака нарушения функции почек. Неспособность своевременно и адекватно лечить эти случаи может привести к острому канальцевому некрозу, почечной недостаточности и смертности [15].

Наблюдается значительное истощение печеночных белков, отмечаются изменения уровней триглицеридов и свободных жирных кислот в сыворотке крови, оба из которых значительно повышаются из-за снижения белков-переносчиков жира, что делает печень восприимчивой к жировой инфильтрации и гепатомегалии с последующим повышением риска сепсиса и смертности от ожогов.

Скорость основного метаболизма увеличивается в три раза по сравнению с первоначальной скоростью. Это в сочетании с гипоперфузией требует раннего и интенсивного энтерального питания для снижения катаболизма и поддержания целостности кишечника. Это вызывает атрофию слизистой оболочки, снижение абсорбционной способности и повышенную

проницаемость поверхности [16].

Влияние на эндокринную систему. Гормоны стресса, такие как катехоламин, глюкагон и кортизол, среди других гормонов, активно участвуют в возникновении ожоговых травм. Эти гормоны демонстрируют экспоненциальное увеличение их уровней; иногда они в 10 раз превышают нормальные значения. Значение такого подъема заключается в его влиянии на сердечно-сосудистую систему и вытекающие из этого сдвиги жидкости, которые следуют за этими изменениями. Таким образом, гормоны стресса рассматриваются как инициаторы гиперметаболического-катаболического и протеолитического ответа.

Падение скорости регенерации в зоне ожога во многом связано с неадекватным лечением [17, 36, 147, 154]. Возможно прогрессирование поверхностных ожогов в глубокие как результат нерациональной, отсроченной методики выведения из шокового состояния и восстановления микроциркуляторного русла. Ошибки в проведении лечения непосредственно в зоне ожога же связаны с формированием гнойного процесса в ране и иммуносупрессии организма, которые в дальнейшем также будут влиять на увеличение глубины поражения [18, 59, 128]. В своем исходе это приводит к расширению зоны, которой необходимо проведение аутопластики [19, 142]. Заживление крупных ожогов IIIA степени замедляется, если кроме них присутствуют также и глубокие ожоги, сильно утяжеляющие течение ожоговой болезни [20, 96]. Риски, связанные с генерализацией инфекции значительно повышаются, а как следствие усугубляются прогноз и ухудшаются результаты лечения [21, 99, 122].

Многие фазы врожденного и приобретенного иммунитета нарушаются под влиянием тяжелой ожоговой болезни, что подтверждается многими научными работами [22, 75]. Вторичный иммунодефицит при ожоговой болезни в первую очередь формируется в результате угнетения Т-клеточного иммунитета, как следствие повышаются риски местного инфицирования и сепсиса. В таких условиях выявляется необходимость в применении

иммуномодулирующих лекарственных средств [14, 23, 39]. Дифференцировка, пролиферация клеток соединительной ткани и эпидермиса также регулируются иммунной системой [13, 24, 151].

### **1.1.1. Эффективность лечения Ронколейкином**

Ронколейкин – рекомбинантная форма интерлейкина-2 человека. Данный лекарственный препарат применяют при лечении: травм, ранений, сепсиса, гнойно-воспалительных заболеваний, термических поражений, экзогенных отравлений, а также для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

При лечении больных сепсисом различной этиологии (хирургического, посттравматического, ожогового) высока эффективность применения Ронколейкина дает достоверный клинический, детоксикационный и иммунокорректирующий эффект препарата. Снижается средний балл тяжести состояния по шкалам APACHE и SAPS, уменьшается тяжесть проявлений эндотоксикоза, сокращается потребность в антибактериальных препаратах. Суммарным итогом применения цитокинотерапии Ронколейкином у септических больных является снижение уровня 28-дневной летальности на 10-31%.

Иммунотерапия Ронколейкином в составе комплексного лечения ожоговой болезни позволяет предотвратить развитие тяжёлой иммунной недостаточности или купировать её проявления [27]. Использование Ронколейкина в комплексной терапии глубоких ожогов изменяет течение раневого процесса, что влияет на качество подготовки ран к аутодермопластике, позволяет снизить риски осложнений при проведении пересадки собственной кожи, уменьшает длительность периода до аутодермопластики. Отмечается отсутствие уменьшения бактериальной обсемененности ран, уменьшается количество повторных операций (на 28,1%). Применение Ронколейкина® ускоряет процесс очищения ран от тканевого детрита, созревание грануляционной ткани, значительно улучшает процессы

регенерации и эпителизации, сокращается средний срок восстановления кожного покрова, средний срок продолжительности стационарного лечения, улучшает дальнейшую реабилитацию и показатели качества жизни [28, 85, 144]. При огнестрельных повреждениях конечностей хронизация процесса наблюдается в 1,5 раза реже, более чем в 4 раза уменьшается вероятность отсутствия эффекта комплексного лечения по отношению к купированию проявлений хронического остеомиелита костей конечностей, в 5 (при наличии костного дефекта менее 2 см) или же в 3 раза (при наличии костного дефекта 2 см и более) сокращается частота повторной госпитализации по поводу развития осложнений.

Исследования, проведённые в Российской Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и в Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (Москва), у больных с гангреной нижних конечностей доказали эффективность Ронколейкина в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. Показано, что иммунотерапия Ронколейкином позволяет увеличить процент больных с сохранением опорной функции нижних конечностей до 62-80% и существенно снизить летальность.

Введение Ронколейкина снижает на 11-17% количество послеоперационных осложнений (в том числе и при ампутациях на уровне бедра) и снижает количество повторных курсов антибиотикотерапии при возникновении осложнений [35].

### **1.1.2. Местное лечение ожоговых ран**

По сравнению с другими ранами, процесс заживления ожоговых ран является более сложным, зависящий от многих факторов. Из-за особенностей ожоговых ран, основу лечения составляют восстановление барьерной функции кожи, уменьшение инфекции и ингибирование образования рубцов и контрактур кожи [139]. В клиническом лечении аутологичный кожный трансплантат считается золотым стандартом лечения ожогов. Но в случаях

обширных тяжелых ожогов источник аутотрансплантатов может быть ограничен из-за недоступности донорских участков, контрактур кожи. Поэтому раневые повязки имеют большое значение при лечении ожоговых ран. Идеальная раневая повязка должна иметь подходящую липкость, рассасывающиеся ряды, противомикробную способность, простоту замены и индивидуальный размер [30, 31, 49].

Для лечения пациентов с ожогами прежде всего требуется адекватная локальная терапия. Целью такого лечения является создание благоприятных условий для заживления ожогов, препятствование распространению зоны некроза при глубоких повреждениях, раннее проведение аутодермопластики. Зарубежные авторы, при обсуждении данного вопроса, в настоящее время все чаще склоняются к тому, что умеренно влажная раневая поверхность является предпочтительной при лечении ожоговой травмы [32, 60, 87].

### **1.1.3. Основные направления местного лечения ожоговых ран**

Заживление ран включает в себя множество физиологических процессов. Повязки от ожогов должны обладать биосовместимостью, способностью к биологическому разложению, пористой структурой и соответствующими механическими свойствами.

Повязки накладываются при всех видах ожогов. Для них используют специальные лечебные мази, антисептики, дезинфицирующие растворы и другие препараты, ускоряющие процесс заживления.

Хирургическое лечение включает в себя несколько операций:

- ранняя некрэктомия,
- аутодермопластика,
- ампутация,
- реконструктивные операции [33].

Санация и некрэктомия являются основными средствами борьбы с раневой инфекцией.

Пересадка кожи является распространенным методом закрытия ожоговых

ран. Для стабильных пациентов с небольшими участками ожога и достаточным количеством кожи часто используются аутологичные кожные трансплантаты средней толщины [130]. Для ожоговых пациентов с большими площадями ожогов и / или недостаточным количеством донорской кожи важно временное покрытие аллотрансплантатами, ксенотрансплантатами или заменителями кожи. При недостаточном количестве донорской кожи аллотрансплантаты являются оптимальным веществом. Применение ксенотрансплантатов часто приводит к гиперчувствительности и отторгаются хозяином. Разработка специально обработанных ксенотрансплантатов требует серьезных исследований [34, 56, 101].

## **1.2. Раны и раневые инфекции**

### **1.2.1. Микробиология ран**

В острых и хронических ранах присутствуют как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Кроме того, распространенность заражения микроорганизмами также зависит от иммунитета человека или защиты организма-хозяина. Если иммунный ответ хозяина скомпрометирован, пораженная ткань девитализируется ишемическими, гипоксическими или некротическими состояниями, благоприятствующими росту микробов [5, 35, 72, 109].

Уход за ранами составляет важную часть рутинной помощи, оказываемой медицинскими работниками населению общины. [22, 38, 71, 114]. Эффективное лечение ран, особенно хронических ран, в медицинских учреждениях может оказать влияние на здоровье населения, снижая заболеваемость и улучшая функции и качество жизни.

Все раны загрязнены микроорганизмами, которые являются частью сапрофитной микрофлоры кожи. И тип, и количество этих микроорганизмов варьируется [2, 40, 44]. Некоторые важные факторы, такие как раса, конституция, размер раны и длительность раневого процесса, следует учитывать при лечении раны из-за влияния данных факторов на колонизацию

микроорганизмов [3, 41, 86]. Микробная колонизация ран характеризуется наличием размножающихся микроорганизмов на поверхности раны без иммунного ответа со стороны хозяина и без связанных клинических признаков и симптомов. По-другому, раневая инфекция зависит от патогенности и вирулентности микроорганизмов и от иммунной компетентности хозяина и определяется наличием клинических признаков инфекции, таких как эритема, боль, тепло, отек, целлюлит и абсцесс/гной. Таким образом, раневая инфекция приводит к активному заболеванию, которое, вероятно, задержит процесс заживления раны. Более того, несмотря на эти общие критерии для выявления раневой инфекции, клиницисты должны знать, что каждый тип раны может представлять различные клинические признаки инфекции. Таким образом, наличие микроорганизмов, как таковых, не указывает на раневую инфекцию [42, 83]. Однако, вероятность того, что критическая микробная нагрузка может непосредственно способствовать незаживающему исходу как в острых, так и в хронических ранах, была доказана [7, 43, 88].

Раневая инфекция, возможно, является наиболее распространенным и в то же время наиболее потенциально разрушительным осложнением процесса заживления ран. При неадекватном лечении, раневая инфекция может повлечь за собой увеличение медицинских расходов, привести к вторичным осложнениям и даже привести к потере конечности или жизни. По этим причинам глубокое понимание раневой инфекции крайне важно для всех практикующих врачей, занимающихся уходом за ранами. [8, 47, 110].

Вмешательство обычно требуется только тогда, когда пациент подвержен высокому риску раневой инфекции или когда взаимодействие между бактериями в ране и защитными силами хозяина ухудшает заживление, вызывает дальнейшие повреждения и приводит к локализованной, распространяющейся или системной инфекции [9, 45, 58].

### **1.2.2. Заживление ран при острых и хронических состояниях**

Независимо от характера повреждения, острые раны заживают в более

ранние сроки, хотя лечение, необходимое для облегчения заживления, будет варьироваться в зависимости от типа, места и глубины раны. Ожидается, что первичное закрытие чистой хирургической раны потребует минимального вмешательства, чтобы обеспечить естественное и быстрое заживление. Однако при более тяжелой травматической травме, такой как ожоговая рана или огнестрельная рана, наличие девитализированной ткани и загрязнение жизнеспособным (например, бактериальным) и нежизнеспособным инородным материалом, потребует хирургической обработки и антимикробной терапии, чтобы позволить заживлению прогрессировать через естественный ряд процессов, включая воспаление и грануляцию, до окончательной реэпителизации и ремоделирования [11, 46, 51].

Пролежневые или пролежневые язвы имеют иную этиологию, чем другие хронические раны, поскольку они вызваны устойчивым внешним давлением кожи, чаще всего на ягодицы, крестец и пятки. Однако основная патология часто способствует хронизации, и в этой ситуации пролежни, как и все хронические типы ран, заживают медленно и непредсказуемо [13, 48, 160].

### **1.2.3. Диагностика раневых инфекций**

Используя последовательные определения и стандарты в уходе за ранами, можно оптимизировать современные стратегии диагностики и лечения, а также сделать их более понятными [22, 64, 95].

Биопсия ран является важным диагностическим компонентом в лечении хронических ран. Биопсия должна быть получена из центра раны и включать эпидермис, дерму и подкожную клетчатку [33, 67].

### **1.2.4. Лечение раневых инфекций**

Не существует эффективной доказательной терапии конкретных хронических ран, которая могла бы привести к окончательным клиническим результатам. При сопутствующих заболеваниях хроническое течение создает многочисленные проблемы [68].

Результат лечения хронических раневых инфекций определяет группа экспертов в различных областях.

При лечении раневых инфекций не стоит недооценивать роль биопленки и забывать о санации ран. В 90% хронических ран присутствует биопленка, она играет большую роль в хронических раневых инфекциях. Наличие биопленки имеет важные клинические последствия при хронических раневых инфекциях, об этом подробно описано ниже [28,72, 73].

В уходе за ранами используется несколько различных категорий антисептиков, включая бигуанид, четвертичные аммонийные соединения (QACs) и йод/йодофоры. [77]. Рабочие действия антисептиков различны, и для антисептиков, таких как йод / йодофоры, точный способ действия до сих пор неизвестен. [79]. Для других антисептиков, таких как QACs и бигуаниды, способы действия более документированы. В целом, QACs действует путем связывания с мембраной бактериальных клеток с катионной группой, обращенной наружу.

Обработка может позволить ранам прогрессировать за пределы воспалительной стадии к заживлению. Удаление биопленки является одной из самых сложных практик, поскольку она прилипает к окружающей ткани, плохо проникает антибиотиками, устойчива к биоцидами уклоняется от местного иммунного ответа организма. [80, 92]. Клиницист обязан оценить показания и противопоказания при выборе наилучшей техники обработки ран. Аутолитическая санация является наиболее консервативным видом санации – это естественный процесс, посредством которого эндогенные фагоцитарные клетки и протеолитические ферменты способны сломать некротическую ткань. Биологическая санация, также известная как личиночная терапия, использует стерильных личинок *Lucilia sericata* (обычная зеленая бутылочная муха), которые выделяют протеолитические ферменты; ферментативная обработка – селективный метод обработки некротической ткани с использованием экзогенного протеолитического фермента (коллагеназы) [82].

Следует отметить, что в профилактических антисептиках вещества

применяются однократно или несколько раз за короткий промежуток времени. Эта форма антисептики является сильной и быстродействующей. Однако при терапевтической антисептике эти средства используются непрерывно и часто в течение более длительных периодов времени. Кроме того, важны их низкая цитотоксичность и хорошая антимикробная активность [26, 84]. Антисептики должны быть в целом безопасны в использовании, не вызывать аллергических реакций или боли, а также не должны быть токсичными, канцерогенными или мутагенными. Кроме того, они должны достигать эффективных антимикробных концентраций в месте действия, не приводя к развитию резистентности. В зависимости от области применения (назначения) они должны обладать соответствующими химическими и физическими свойствами, такими как цвет, запах, консистенция и вкус. Они также не могут мешать заживлению ран. Кроме того, они должны проявлять активность против бактериальной биопленки. Индекс биосовместимости (BI) помогает выбрать правильный антисептик. Значение  $BI > 1$  указывает на то, что препарат характеризуется активностью широкого спектра действия в отношении микроорганизмов и низким уровнем цитотоксичности в отношении фибробластов или кератиноцитов, поэтому его применение не оказывает негативного влияния на процесс заживления. Веществами, отвечающими этим требованиям, являются октенидин ( $BI = 1.7-2.1$ ) и полигексанид ( $BI = 1.4-1.5$ ) [39, 89].

### **1.3. Дисплазия соединительной ткани: определение, классификация, формы проявления**

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – фактор риска нарушений опорно-двигательного аппарата. Дезорганизация волокон коллагена и эластина приводят к неспособности выдерживать тяжелые механические нагрузки. В клинической практике диагностика этих расстройств зависит от физической и антропоморфной оценки [90].

#### **1.3.1. Структура соединительной ткани**

Соединительная ткань — это общий термин, который охватывает

различные типы тканей, которые соединяют, поддерживают и помогают связывать другие ткани в организме. Соединительная ткань делится на три категории: рыхлая соединительная ткань, плотная соединительная ткань и специализированная соединительная ткань.

1) Рыхлая соединительная ткань предназначена для удержания органов на месте и состоит из внеклеточного матрикса и коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон.

2) Плотная соединительная ткань, образующая сухожилия и связки, состоит из коллагеновых волокон большей плотности.

3) Примерами специализированных соединительных тканей являются жировая ткань, хрящи, кости, кровь и лимфа [91].

Хотя соединительная ткань разнообразна, вся соединительная ткань состоит из трех основных компонентов:

1. Основное вещество
2. Волокна
3. Клетки

Вместе основное вещество и волокна составляют внеклеточный матрикс (ВКМ), который является структурной опорой окружающих клеток по всему телу. Состав ВКМ сильно различается от органа к органу, что позволяет использовать различные типы соединительной ткани [92].

Основное вещество представляет собой аморфный клейкий материал с высоким содержанием воды, который заполняет промежутки между клетками и волокнами, образуя в основном гель. Он состоит из больших молекул, называемых гликозаминогликанами (ГАГ), которые соединяются вместе, образуя еще более крупные молекулы, называемые протеогликанами. Эти молекулы способны поглощать большое количество воды, при этом до 90% внеклеточного матрикса состоит из воды. Это приводит к тому, что внеклеточный матрикс очень эффективно сопротивляется сжимающим силам. Основное вещество также обеспечивает обмен клеточными питательными веществами между клетками и капиллярами [100].

Фибробласты секретируют волокна соединительной ткани. Три типа волокон соединительной ткани:

1. Коллагеновые волокна - большинство из них относится к коллагену I типа (наиболее распространенный белок в организме). Прочность на растяжение - устойчивость к растяжению

2. Эластические волокна – содержат эластин и фибриллин. Эластичность - можно растянуть, но при этом вернуться к своей первоначальной длине.

3. Ретикулярные волокна – содержат коллаген III типа. Их функция вспомогательная, они образуют поддерживающую сеть в ретикулярной пластинке базальной мембраны, обнаруженной в мягких тканях, таких как печень, костный мозг, селезенка и лимфатические узлы [2, 102, 115].

Количество каждого типа обычно отражает функцию и классификацию конкретной ткани.

Типы клеток во всех соединительных тканях:

1. Фибробласты. Наименее специализированная из всех клеток. Отвечает за секрецию нежесткого ВКМ, включая волокна: коллаген, эластин или фибронектин.

2. Адипоциты. Клетки, запасающие жир.

3. Макрофаги, тучные клетки и плазматические клетки. Это все типы иммунных клеток.

Клетки специализированных форм соединительной ткани включают: клетки специализированной соединительной ткани, например, сухожилий и связок, костей и хрящей; кроветворная ткань; кровь; и жировой ткани. Примеры присутствующих ячеек приведены ниже [26, 104].

1) Кость содержит остеоциты и остеобласты, которые секретируют тип внеклеточного матрикса, из которого состоит кость.

2) Хрящ содержит хондроциты и хондробласты, которые секретируют тип ЕСМ, обнаруженный в хряще, соответственно.

3) Кровеносные сосуды содержат эндотелиальные клетки и присутствующие под эпителием кровеносных капилляров клетки, называемые

перипитами, которые могут делиться и обеспечивать источник новых фибробластов, особенно после повреждения ткани [103, 105].

Соединительная ткань выполняет множество различных функций в организме, наиболее важными из которых являются:

- Устойчивость к растяжению и разрыву
- Структурная поддержка
- Изоляция
- Хранение топлива тела
- Среда для межклеточного обмена [106]

### 1.3.2. Функции соединительной ткани

Рыхлые соединительные ткани присутствуют по всему телу, где необходимы и поддержка, и эластичность. Кровеносные сосуды, нервы и мышцы имеют рыхлую оболочку из соединительной ткани. Они образуют подкожный слой под кожей вместе с жировыми тканями, прикрепляя мышцы и другие структуры к коже [112, 126].

Волокна и клетки свободно расположены в полужидкой матрице. Они находятся между многими органами в качестве наполнителя и действуют как амортизатор и резервуар для соли и жидкости.

**Рыхлая ткань:** она присутствует под кожей и поддерживает эпителий. Она содержит беспорядочно распределенные волокна, фибробласты, тучные клетки и макрофаги. Она поддерживает органы, находящиеся в брюшной полости, заполняет пространство между мышечными волокнами и обволакивает кровеносные и лимфатические сосуды.

**Жировая ткань:** они присутствуют под кожей и накапливают жир. Она действует как амортизатор и помогает поддерживать температуру тела в более холодных условиях.

Белые жировые ткани защищают почки, а также находятся в задней части глаза, в горбе верблюдов, в ворвани китов и т.д.

Бурая жировая ткань встречается у младенцев, белых медведей,

пингвинов и других животных, обитающих в холодных регионах. Она содержит больше митохондрий и выделяет в 20 раз больше тепла по сравнению с другим жиром. Она выделяет метаболическое тепло [106, 113].

**Ретикулярная соединительная ткань:** она состоит из ретикулярных волокон. Она поддерживает внутреннюю структуру таких органов, как печень, лимфатические узлы и селезенка.

В плотной соединительной ткани клетки и волокна фибробластов компактно упакованы. Их основная функция заключается в поддержке и передаче механических усилий. Они несколько менее эластичны, чем рыхлая соединительная ткань. На основе расположения коллагеновых волокон они делятся на два типа:

**Плотная регулярная ткань:** в плотной правильной соединительной ткани ориентация волокон правильная. Коллагеновые волокна присутствуют между параллельно идущими пучками волокон. Регулярное расположение повышает прочность на растяжение и создает сопротивление растяжению в направлении ориентации волокна. Примерами плотной регулярной ткани являются сухожилия и связки [92, 116].

**Сухожилия и связки:** сухожилия прикрепляют кости к скелетным мышцам. Связки соединяют две кости вместе.

**Плотная нерегулярная ткань:** имеется много волокон, включая коллаген, которые ориентированы нерегулярно или случайным образом. Неправильное расположение обеспечивает равномерную прочность во всех направлениях. Волокна могут образовывать сетчатую сеть. Этот тип ткани присутствует в дерме кожи.

Кроме них, существуют поддерживающие соединительные ткани, которые помогают поддерживать правильную осанку и поддерживают внутренние органы, например, хрящи и кости.

Кровь и лимфа - это жидкие соединительные ткани, которые циркулируют в организме и помогают во взаимодействии и коммуникации между всеми органами [117, 120].

**Хрящ:** Хрящ в основном присутствует на эмбриональных стадиях и служит опорным скелетом. У взрослых большая часть хряща заменена костями, однако он поддерживает некоторые структуры и у взрослых. У людей хрящ присутствует между костями позвоночного столба, в наружном ухе, носу и руках.

Хрящ состоит из клеток-хондроцитов, которые заключены в твердую, эластичную матрицу, выделяемую ими. Они также выделяют коллагеновые волокна, которые обеспечивают дополнительную прочность. Хондроциты находятся в полостях, известных как лакуны, в группе из 2-4 клеток или поодиночке. Хрящ обладает эластичностью, но также является твердым. В них отсутствуют нервы, кровеносные и лимфатические сосуды.

**Кости:** Кость является самой твердой соединительной тканью и помогает поддерживать форму и положение тела, защищает внутренние органы. Они богаты коллагеновыми волокнами и кальцием, которые придают прочность.

Клетки кости известны как остециты. Они присутствуют в лакунах и секретируют матрикс. В костных тканях имеется значительное кровоснабжение. Цитоплазматическое расширение остецитов образует крошечные каналы, известные как каналыцы. Эти каналы помогают в коммуникации между остецитами и капиллярами.

Губчатая кость присутствует в ядре, окруженном компактной костью. Остеон - это веретенообразная единица, присутствующая в компактной кости. Остециты присутствуют в концентрических слоях матрикса в каждом остеоне, называемых ламеллами. Капилляры и нервы проходят через центральный канал, известный как каналы Гаверса. Гаверсийские каналы окружены ламеллами.

Существует центральная полость костного мозга, состоящая из губчатых тканей (костного мозга). Желтый костный мозг содержит жир, в то время как красный костный мозг производит клетки крови [118, 129].

**Кровь:** Кровь состоит из различных клеток, присутствующих в плазме. Кровь содержит эритроциты (эритроциты), лейкоциты (лейкоциты) и

тромбоциты.

Эритроциты содержат гемоглобин и переносят кислород.

Лейкоциты образуют защитную систему и защищают от чужеродных антигенов.

Тромбоциты важны для свертывания крови.

Плазма содержит белки, воду, гормоны, соли и т.д. для транспортировки в разные части тела.

**Лимфа:** лимфа стекает в кровь и переносит поглощенный жир в кровь, который не может попасть в кровоток напрямую. Лимфа содержит лейкоциты в жидком матриксе. Они помогают избавиться от токсинов и отходов. Они содержат лейкоциты, которые помогают в борьбе с инфекцией [119].

### 1.3.3. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани

Ведущей причиной формирования ДСТ в настоящее время называют полигенное наследование мутаций в ДНК, отвечающей за синтез и структуру белков коллагена, гликопептидов, энзимов и т.д. [121, 134, 149]. Важно отметить, что проявление в виде заболевания не всегда основывается лишь на наличии тех или иных мутаций. Зачастую, болезнь формируется в результате провокации внешней и/или внутренней среды [123, 139]. Сочетание этих факторов приводит к патологическим изменениям в эластиновых и коллагеновых волокнах, способствуя значительной реструктуризации соединительной ткани различной степени тяжести [124], что определяет широкий спектр морфологических проявлений ДСТ [137, 141]. Согласно существующим исследованиям, ДСТ является довольно распространенным заболеванием, частота которого достигает 85,4% в некоторых популяциях [125, 143].

Клинический интерес к ДСТ значительно возрос во многом из-за усугубляющего воздействия этого расстройства на течение почти всех заболеваний [22, 131]. Пациенты с ДСТ наблюдаются у разных специалистов, каждый из которых назначает свое собственное лечение, которое во многих

случаях является несвоевременным и часто неэффективным [23, 52, 132].

#### **Синдромы, характерные для ДСТ:**

1. Синдром вегетативной дисфункции
2. Амiotрофический
3. Астенический синдром
4. Синдром гипермобильности суставов
5. Вертеброгенный синдром
6. Торокодиафрагмальный синдром
7. Клапанный синдром [62]
8. Сосудистый синдром
9. Аритмический синдром
10. Висцеральному синдрому
11. Синдром патологии органа зрения
12. Синдром патологии стопы
13. Косметический синдром [133, 150].

#### **1.3.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани**

Выявлено, что ДСТ оказывает влияние на иммунную систему [9, 135, 158]. Определяющиеся при дисплазии нарушения в органах и тканях, ответственных за пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, носят характер дистрофии, что может проявиться иммунодефицитным состоянием. Антигенный состав главного комплекса гистосовместимости находится в корреляции с дисплазией соединительной ткани и ее клиническими проявлениями. Иммунологическое обследование пациентов дало доказательства наличия иммунных отклонений у этой когорты больных. Так, при изучении CD3+ и CD4+ у пациентов с синдромом Марфана выявлено снижение этих показателей по отношению к популяции. Напротив, CD8+ и А-РОК значительно возрастали. Активность фагоцитоза и цитотоксичности гранулоцитов были повышены. Повышение последних выявляется не всегда, и даже может быть понижено, подтверждение чему найдено при проведении НСТ-теста снижении индекса активности фагоцитов. Иммуноглобулины класса

А и Е в крови повышены. Принято считать, что изменения в соединительной ткани бронхов и альвеол при ДСТ вызывают хронические заболевания легких. Полученные данные дополняют представление о патогенезе заболеваний легких при ДСТ, вводя в него иммунодефицитный компонент [136, 159]. У пациентов с пороками сердца, являющимся проявлением дисплазии, иммунологическое исследование показывает взаимосвязь с изменением уровня цитокинов, иммунных клеток, иммуноглобулинов, а также аутоантител. Это создает необходимость в изучении иммунологического звена патогенеза малых аномалий развития сердца на протяжении всего онтогенетического развития. [138, 156]. HLA комплекс и IgE находятся во взаимосвязи с степенью проявления ДСТ [140].

Подводя итоги в оценке иммунодефицита у больных с ДСТ, можно сказать, что проявлениями данного состояния будут являться воспалительные заболевания дыхательных путей, мочевыделительной системы, кожных покровов, которые имеют тенденцию к хронизации процесса и рецидивирующему течению. Маркерами наличия и нарушений в соединительной ткани и характера их проявлений у конкретного больного могут являться Антигены HLA I и II классов. Несмотря на то, что авторы имеют представление о характере изменений в иммунной системе при дисплазии соединительной ткани, отсутствует четкое представление о звеньях формирования этих отклонений. [145, 146, 160, 161].

Основным препятствием для проведения массового обследования населения на предмет наличия ДСТ с применением лабораторных методик встает экономическая целесообразность. В связи с этим, в настоящее время, применяются данные анамнеза и физикального обследования. При правильном проведении осмотра пациента полученных данных, как правило, достаточно чтобы определиться с наличием проявлений ДСТ, а также разработать план лечения и реабилитации [70, 97, 148].

### **1.3.5. Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани**

Наследственность в развитии ДСТ составляет всего около 30%. В

современной медицине проведение этиотропной генной терапии ДСТ затруднительно, так как выключить мутантный ген или произвести обратную мутацию патологического аллеля не представляется возможным. Экологическая сфера вместе с возможностью клинической медицины в улучшении здоровья составляет около 20%, 50% – образ жизни пациента [58, 152].

Заместительная терапия представляет собой медикаментозную метаболическую терапию.

Общеукрепляющие мероприятия: ЛФК, контроль питания, режим отдыха, психологическая помощь. Патогенетическое лечение - восстановление энергообмена (прежде всего синтеза АТФ в митохондриях) при астеническом синдроме. Препаратами выбора в таком случае является - органические препараты магния [81].

Лечение неврологических, сердечно-сосудистых нарушений, гипермобильности суставов, вертеброгенного синдрома осуществляется разными специалистами с тенденцией к пожизненному [127, 138, 153].

Влияние нарушений соединительной ткани на заживление ран все больше интересует авторов по всему миру, учитывая распространенность и улучшение диагностики подобных дефектов [99, 155, 157].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в клинике факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России на базе БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (г. Ижевск) в ожоговом отделении в 2017-2021г.г.

Проведены обследование, диагностика, лечение и анализ результатов лечения пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, с ожогами III степени различной локализации.

Экспериментальные исследования были выполнены на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1. - Дизайн проведенного исследования**

## 2.1. Клиническая часть

Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки.

Всего обследовано 157 человек с глубокими ранами.

### **Критерии включения в исследование:**

1. возраст пациентов от 18 включительно;
2. площадь глубоких ожогов до 10%;
3. закрытие раневых дефектов в исходе.

### **Критерии исключения из исследования:**

1. поверхностные ожоги;
2. ожоги IV степени;
3. ожоги дыхательных путей;
4. пациенты с заболеваниями психики;
5. беременность и период лактации;
6. смерть пациента.

### **Клиническая характеристика больных**

Всего пациентов было 157. Гендерный состав: 74 мужчин (63,7%), 42 женщины (36,3%). Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет, средний возраст –  $52,6 \pm 15,2$ .

Пациенты трудоспособного возраста (до 60 лет) составили 73 человека (62,9%), из них молодого возраста (до 44 лет по классификации ВОЗ) было 37 человек (31,8%), среднего возраста (45-59 лет) – 36 человек (31%); пациенты пожилого возраста (60-74 года) – 32 человека (27,6%), старческого возраста (75-89 лет) – 11 человек (9,5%).

По степени травмы количество пациентов распределилось следующим образом: ожог пламенем – 54 человека (46,6%), ожог горячей водой – 21 человек (18,1%), контактные ожоги – 41 человек (35,3%).

Пациенты были разделены на 3 группы. В первую основную группу (n=21) были включены больные с наличием признаков ДСТ, которые получили курс цитокинотерапии и препаратов магния. Вторую группу сравнения (n=57)

составили пациенты, у которых были признаки дисплазии соединительной ткани, они получали стандартное лечение. В третью контрольную группу (n=38) вошли пациенты, у которых не были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани. Для сравнения пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от площади ожогов: до 5% и 6-10%.

### **2.1.1. Определение площади ожога**

Для определения площади ожога, при лечении взрослых пациентов, использовалось правило «девятки».

### **2.1.2. Определение глубины ожога**

Международная классификация МКБ-10 включает в себя три степени ожогов.

### **2.1.3. Клинические критерии эффективности хирургического лечения**

Эффективность хирургического лечения определили клиническими критериями: продолжительность предоперационной подготовки; срок восстановления кожного покрова (после начала оперативного лечения); длительность стационарного лечения; частота местных послеоперационных осложнений (лизис трансплантатов), бактериальная обсемененность в динамике [78].

### **2.1.4. Стандартное лечение пациентов с глубокими ранами**

Стандартное хирургическое лечение глубоких ран проводилось следующим образом: удаление струпа с раны производилось путем хирургической или химической некрэктомии, которые проводилось в перевязочном кабинете или операционной под внутривенным наркозом. Затем – консервативная подготовка к свободной кожной аутодермопластике. После удаления всех девитализированных тканей перевязки проводились через день, у некоторых пациентов ежедневно, с различными антисептиками. Использовались влажно-высыхающие повязки, пропитанные раствором

хлоргексидина, йодопирона, а также мази на жиро- и водорастворимой основе. Выбор использования того или иного препарата определялся состоянием раневого ложа и количеством отделяемого. Подобное лечение проводилось до тех пор, пока раны не достигали критериев готовности гранулирующих ран к аутодермопластике. Далее осуществлялась свободная кожная пластика расщепленным перфорированным трансплантатом 0,2-0,3 мм. За одну операцию площадь закрываемой поверхности не превышала 10% п.т. Следующая перевязка производилась на следующий день после оперативного лечения. Кроме этого, выполняли забор бактериологического материала с раневой поверхности до начала лечения и на пятые сутки после.

#### **2.1.5. Лечение глубоких ран при дисплазии соединительной ткани с курсом цитокинотерапии**

При лечении пациентов I группы применялся рекомбинантный интерлейкин-2. В схеме лечения больных с признаками дисплазии соединительной ткани дополнительно к стандартному лечению применяли препарат «Ронколейкин» (рекомбинантный интерлейкин-2): препарат вводился курсом из трех внутривенных инъекций в дозе 250000 – 500000 единиц, начиная с третьего дня от начала лечения через день. После очищения ран от некротического струпа у данной группы пациентов проводилось локальное региональное введение раствора «Ронколейкина» в подкожную клетчатку края раневой поверхности (Свидетельство на интеллектуальную собственность № 02.20 дата регистрации 20.03.2020г.). В нашей модификации производилась тугая ползучая инфильтрация края раны 0,5% раствором новокаина. В получившийся инфильтрат по периферии раны через 2 см вводилось по 2 мл раствора препарата «Ронколейкин» на изотоническом растворе хлорида натрия 0,9% в объеме 50 мл.

#### **2.2. Статистические методы**

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA

10.0. Вид распределения исследуемых признаков определяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Показатели представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий определяли по критерию Стьюдента ( $t$ ). Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . В случае, если распределение в выборке не могло характеризоваться как нормальное, рассчитывали медиану ( $Me$ ). Для выявления значимых различий двух зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона ( $W$ - test). Достоверность отличий двух независимых выборок определяли по критерию Манна-Уитни ( $U$  test). Различие показателей считали значимым при  $p < 0,05$ . Для исследования связи двух признаков вычисляли коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) или Спирмана ( $R$ ) в зависимости от нормальности распределения. Исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ протокол № 707 от 24.02.2021 г., соответствовали Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (2000г.), «Правилам надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 1.04.2016 г. № 200н. Все лица, участвующие в исследовании, давали информированное согласие.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ РОНКОЛЕЙКИНА НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРОБНЫЕ КОЛОНИИ И РАНЕВЫЕ ПРОЦЕССЫ У ЖИВОТНЫХ

#### 3.1. Воздействие ронколейкина на патогенные микробные колонии

Бактериологическое исследование направлено на изучение характера действия Ронколейкина на грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Работа включила 3 этапа:

I этап. Получение суточных культур микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* путем посева на питательные среды (мясопептонный агар МПА). Чашки с посевом культивировали в течение 24 часов.

II этап.

1. Из суточных культур (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) готовили микробную взвесь по стандарту мутности 10 ЕД. Стандарт мутности на 10 ЕД эквивалентна 10 международным единицам мутности, которые соответствуют следующим концентрациям микробов: 850 млн/мл микробов кишечной группы, 10 млрд/мл микробов коклюшной группы.

2. Из микробной взвеси на 10 ЕД по методу Коха готовили десятикратные разведения. Метод Коха заключается в приготовлении ряда разведений в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. Брали 4 пробирки и в каждую наливали по 4,5 мл физиологического раствора (0,9% NaCl), а затем в первую пробирку помещали 0,5 мл микробной взвеси. Получали первое разведение 1:10, то есть  $10^{-1}$ . После тщательного перемешивания готовили следующее разведение: брали 0,5 мл и помещали во вторую пробирку и т.д. В четвертой пробирке было разведение 1:10000, то есть  $10^{-4}$ .

Таким образом, получали десятикратное разведение микробной взвеси  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ . Последнее разведение  $10^{-4}$  – это рабочее разведение.

1 мл рабочего разведения ( $10^{-4}$ ) смешивали с 1 мл Ронколейкина, разведенного 1:10 физиологическим раствором (0,9% NaCl) и помещали в термостат на 60 минут, а после на 24 часа.

3. После 60 минутной инкубации проводили посев на питательные среды.

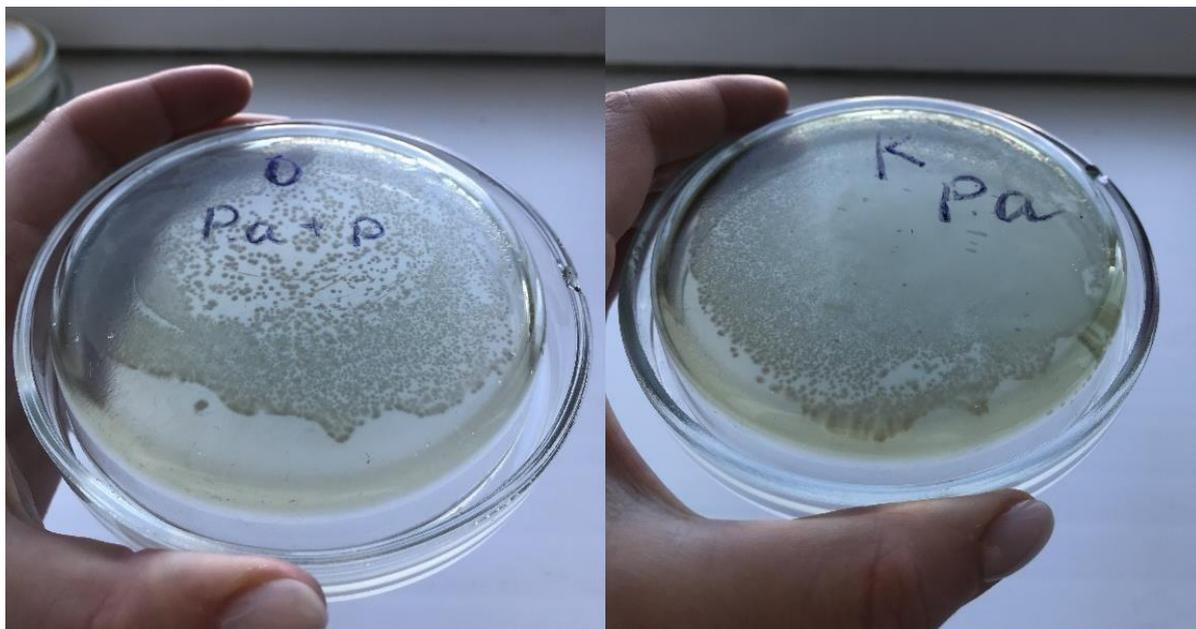
Смесь рабочего разведения и Ронколейкина в объеме 0,1 мл помещали на мясопептонный агар и равномерно распределяли шпателем и убирали в термостат до следующего дня.

В качестве контроля использовали только микробную взвесь в разведении  $10^{-4}$ .

Рабочее разведение в объеме 0,1 мл помещали на мясопептонный агар и равномерно распределяли шпателем по поверхности питательной среды и инкубировали в термостате до следующего дня.

II этап.

Учет полученных результатов (рисунок 3.1, рисунок 3.2, рисунок 3.3, таблица 3.1).



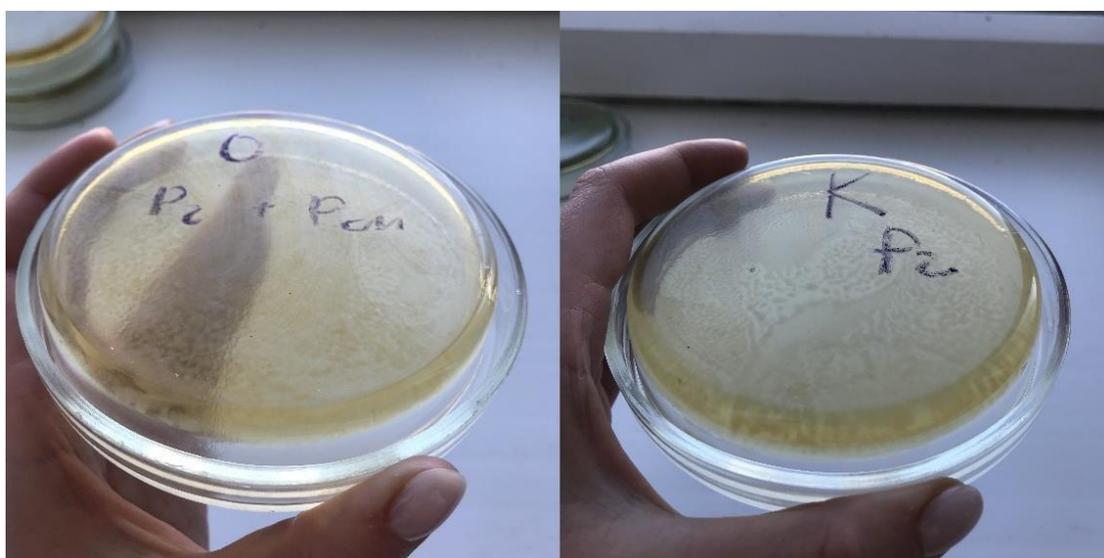
**Рисунок 3.1. - Бактерицидный эффект воздействия Ронколейкина на *Pseudomonas aeruginosa***

а) контроль (микроорганизмы + 0,9% р-р хлорида натрия); б) опыт (микроорганизмы + Ронколейкин).



**Рисунок 3.2. - Бактерицидный эффект воздействия Ронколейкина на *Klebsiella pneumoniae***

а) контроль (микроорганизмы + 0,9% р-р хлорида натрия); б) опыт (микроорганизмы + Ронколейкин).



**Рисунок 3.3. - Бактерицидный эффект воздействия Ронколейкина на *Proteus mirabilis***

а) контроль (микроорганизмы + 0,9% р-р хлорида натрия); б) опыт (микроорганизмы + Ронколейкин).

**Таблица 3.1. - Действие Ронколейкина на микроорганизмы**

<b>Название микробов</b>	<b>Опыт</b>	<b>Контроль</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100-200 колоний	Сплошной рост
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Рост отсутствует	Сплошной рост
<i>Proteus mirabilis</i>	400-600	Сплошной рост

Результаты эксперимента показали, что Ронколейкин обладает антибактериальным эффектом лишь по отношению к *Klebsiella pneumoniae*, так как характерного роста не было выявлено. К двум другим культурам: *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis* Ронколейкин проявил меньшее бактериостатическое действие.

### **3.2. Воздействие ронколейкина на раневые процессы у животных**

Изучив состав и преимущества раствора «Ронколейкина», мы решили изучить его действие на живых организмах, и эффективность уничтожения патогенных микроорганизмов в тканях, в условиях открытых резаных ран [74].

Целью исследования было определение противомикробного действия раствора «Ронколейкина», применяемого в комплексных лечебных мероприятиях.

Определение бактериостатического действия раствора проводили на здоровых лабораторных белых крысах обоего пола живой массы 200-220г. Животные до начала опыта и во время его содержались в равных условиях и находились в помещении с постоянной температурой, в условиях вивария. Моделирование ран и эксперименты с ними выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Гнойная рана моделировалась крысам под накроем в стерильных условиях по методу П.И. Толстых с последующей инъекцией *Escherichia coli* АТСС 25922. Для опыта было сформировано 2 группы крыс по 5 головкаждой. Первой опытной группе крыс рану санировали раствором «Ронколейкина», а

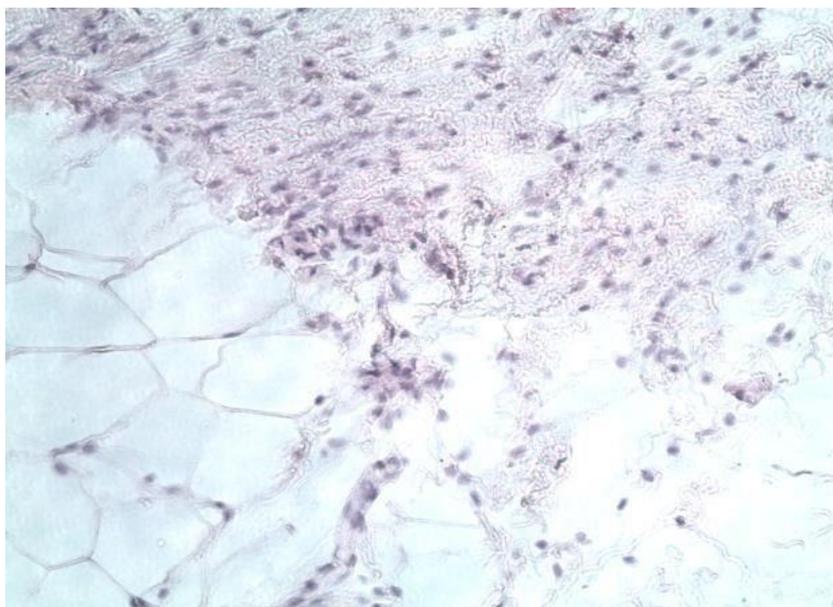
второй опытной группе крыс - физиологическим раствором 0,9% 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Во всех группах микробная флора ран на день начала лечения составляла в среднем  $13,6 \pm 1,56 \times 10^7$  КОЕ/г, в последующем наблюдалась тенденция к снижению. На 10-е сутки от начала лечения микробная обсемененность ран 1-ой группы составила  $1,5 \pm 0,36 \times 10^4$  КОЕ/г, а 2-ой -  $9,3 \pm 1,12 \times 10^4$  КОЕ/г, что свидетельствует о высокой антисептической активности раствора «Ронколейкин». Между опытными сериями достоверных различий выявлено не было.

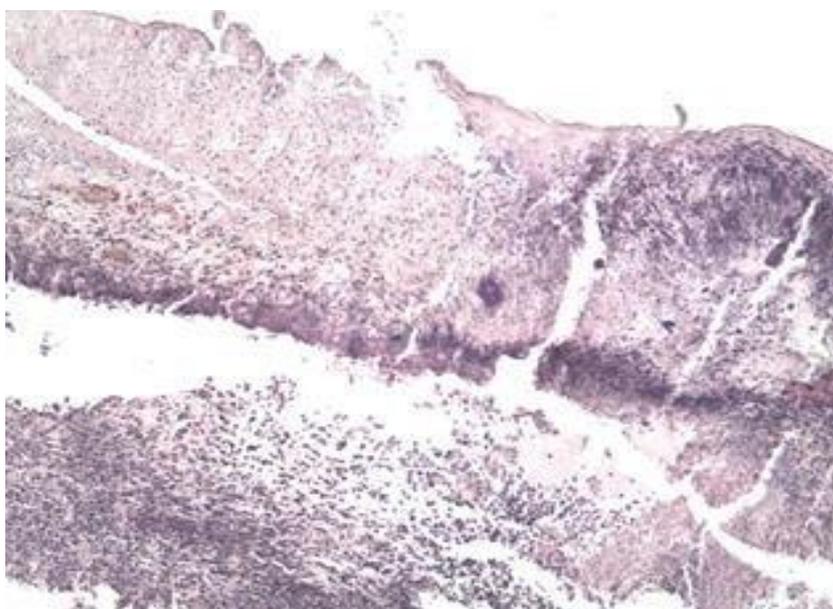
В обеих группах к 1-ому дню моделирования гнойной раны отмечалось обильное гнойно-некротическое отделяемое с множеством неактивных лейкоцитов, инфильтрация окружающих тканей лейкоцитами и фагами, дилатация микроциркуляторного русла, отечность глубоких слоев дермы.

На 10 сутки от начала лечения в группе №1 отмечается наличие эпителиального вала на краях раны. Грануляции инфильтрированы и отграничены от здоровой ткани. Во всех препаратах тканей животных опытной группы грануляции были покрыты эпителиальной тканью и дермой. На микропрепаратах тканей ран лабораторных крыс из группы В отмечалась хорошая эпителизация дефекта, при этом инфильтрированность верхних слоев дермы еще присутствовала. Регенерат структурен и обильно кровоснабжен вновь образованными сосудами (рисунок 3.4).

На микропрепаратах животных группы сравнения №2 на 10 сутки поверхность раны выстилает гнойный струп, под которым находятся инфильтрированные лейкоцитами грануляции, покрытые фибрином, без признаков эпителизации. Помимо этого, в грануляционную ткань активно прорастают новые сосуды. Виден отек глубоких слоев дермы (рисунок 3.5).



**Рисунок 3.4. - Опытная группа № 1. Васкуляризация соединительной ткани. Воспалительные изменения менее выражены. Микропрепарат раны. 10 день эксперимента. Ув × 400. Окраска гематоксилином и эозином**



**Рисунок 3.5. - Опытная группа № 2. Рана покрыта лейкоцитарно-некротическим струпом, под струпом грануляционная ткань, признаки эпителизации отсутствуют. Глубокие участки дермы несколько отечны. Видны колонии E. coli. Микропрепарат раны. 10 день эксперимента. Ув × 400. Окраска гематоксилином и эозином**

Полученные в ходе исследования данные показали, что раствор препарата «Ронколейкин» обладает антимикробным действием особенно в отношении *Escherichia coli*, что указывает на возможность его использования в комплексной терапии гнойных ран. Полученные нами результаты микробиологических и гистологических исследований гнойных ран свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте, ускорении раневого процесса при санации ран разработанным раствором «Ронколейкин».

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ

### Общая характеристика пациентов

При проведении настоящего исследования были проанализированы результаты лечения пациентов с глубокими ожогами III степени [111]. В первую контрольную группу вошло 50 пациентов с площадью ожога 0,5-10%, возраст которых составлял  $48,4 \pm 11,8$  лет. Вторую группу сравнения составили 57 пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани в возрасте  $52,8 \pm 16,4$  лет. Третья группа (основная), в которой к стандартной терапии пациентам был добавлен раствор ронколейкина, насчитывала 50 человек со средним возрастом  $53 \pm 14,4$  года. Все пациенты получали лечение в отделении комбустиологии БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». Гендерный состав групп распределился следующим образом: I группа – 36 мужчин и 14 женщин (72 и 28% соответственно); группа II – 33 мужчины и 24 женщины (57,9 и 42,1% соответственно); III – 35 мужчин и 15 женщин (70 и 30% соответственно). В большинстве случаев причиной травмы являлся открытый огонь (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1. – Распределение больных в I, II и III группе по травмирующему фактору**

Травмирующий фактор	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	n	%	n	%	n	%
Пламя	22	44	26	45,6	24	48
Горячая вода	11	22	11	19,3	9	18
Контактные ожоги	17	34	20	35,1	17	34
Итого	50	100	57	100	50	100

Первичная информация о пациентах, поле, возрасте и причине травмы была изучена с применением критерия Стьюдента. Сравнения данных больных из 3-х групп показали отсутствие значимых различий, что дает возможность провести их сравнение (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2. – Сравнительная характеристика пациентов I, II и III групп**

Параметр	I группа (n=50)	II группа (n=57)	III группа (n=50)	*p	**p	***p
Средний возраст, лет	48,4±11,8	52,8±16,4	53±14,4	0,074	0,068	0,08
Ср. площадь глубоких ожогов % п.т.	4,4±2,6	4,4±3,2	3,9±5,7	0,089	0,081	0,077
Ср. площадь ожогов % п.т.	11,1±7,6	13,6±12,2	11,5±2,8	0,087	0,093	0,086

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий показателей между I и II группами пациентов, \*\*p – уровень значимости достоверности различий показателей между I и III группами пациентов, \*\*\*p – уровень значимости достоверности различий показателей между II и III группами пациентов

Максимальная зафиксированная величина ожогов всех степеней в сумме – 55%, минимальная – 0,5%. Средняя площадь всех ожоговых дефектов составила 11,5±2,8% для контрольной группы I. Для группы сравнения II этот параметр был равен 13,6±12,2%. Для основной группы III 11,1±7,6 %. (Таблица 4.3).

**Таблица 4.3. – Распределение больных по общей площади ожога**

Общая площадь ожога	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
До 5	22	44	21	36,8	17	34
6-10	8	16	9	15,8	9	18
11-15	5	10	9	15,8	5	10
16-20	3	6	7	12,3	7	14
21-25	9	18	2	3,5	5	10
26-30	0	0	5	8,8	5	10
Более 31	3	6	4	7,0	2	4
Итого	50	100	57	100	50	100

Средняя площадь глубоких ожогов по отношению ко всему телу для I группы была в диапазоне от 2 до 10%. Во второй группе от 0,5 до 10%. В основной группе 0,5 - 10%. Исходя из этого, каждая из групп была дополнительно поделена в соответствии с площадью ожогов III степени следующим образом: До 5% и от 5 до 10% (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4. – Распределение больных по подгруппам в зависимости от площади глубоких ожогов**

Группа		Площадь ожога III степени, %		Итого
		До 5	5-10	
<b>I группа (n=50)</b>	Число больных	29	21	50
	%	58	42	100
	Ср. площадь ожога	2,3±1,4	8,2±1,8	3,9±5,7
<b>II группа (n=57)</b>	Число больных	36	21	57
	%	63,2	36,8	100
	Ср. площадь ожога	2,2±1,3	8,1±1,9	4,4±3,2
<b>III группа (n=50)</b>	Число больных	28	22	50
	%	56	44	100
	Ср. площадь ожога	3,2±0,8	7,8±1,5	4,4±2,6

Время от момента получения ожога до обращения в комбустиологический стационар было различно. Данные представлены в таблице 4.5.

Часть пациентов поступала в стационар в urgentных состояниях, вызванных термической травмой. Были диагностированы ожоговый шок, который присутствовал у 14%, 22,8% и 22% больных из I, II и III групп соответственно. Ожоговая токсемия встречалась в 6%, 14%, 10% случаев соответственно. Сепсис на фоне ожогов выявлен у 6%, 3,5%, и 0% соответственно по группам.

**Таблица 4.5. – Время поступления больных в стационар от момента травмы**

Срок поступления, сутки	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
1-3	22	44	34	59,6	33	66
4-10	12	24	10	17,5	17	34
11-20	5	10	5	8,8	-	-
Более 20	11	22	8	14,0	-	-
Итого	50	100	57	100	50	100

С целью диагностики ДСТ проводился осмотр на наличие стигм дизэмбриогенеза (Таблица 4.6).

**Таблица 4.6. - Стигмы дизэмбриогенеза у пациентов II и III групп**

Стигма	II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%
Астеническое телосложение	12	21,1	8	16
Плоская грудная клетка	6	10,5	2	4
Сутулость	4	7	5	10
Кифоз и сколиоз позвоночника	11	19,3	12	24
Воронкообразная грудная клетка	3	5,3	-	-
Гипертелоризм сосков	10	17,5	2	4
Пигментные пятна типа «кофе с молоком»	1	1,8	-	-
Веснушки	11	19,3	12	24
Бледность кожи	15	26,3	7	14
Кровоизлияния	7	12,3	-	-
Повышенная растяжимость и морщинистость кожи	24	42,1	21	42

Продолжение таблицы 4.6

Рыжий цвет волос	3	5,3	10	20
Рубчики тип «папиросной бумаги»	6	10,5	2	4
Патология зрения	7	12,3	7	14
Широкое переносье	2	3,5	-	-
Седловидный нос	3	5,3	2	4
Нарушение зубной эмали	14	24,6	12	24
Неправильный рост зубов	22	38,6	17	34
Зубная диастема	2	3,5	-	-
Высокое готическое нёбо	31	54,4	26	52
Складывание языка в трубочку	43	75,4	38	76
Приросшая мочка уха	22	38,6	29	58
Маленькие уши	2	3,5	-	-
Деформация ушной раковины	3	5,3	2	4
Гипермобильность суставов	19	33,3	19	38
Умение делать «мостик» и «шпагат»	6	10,5	2	4
Длинные тонкие пальцы	16	28,1	14	28
Изогнуты мизинцы	7	12,3	5	10
Неполная синдактилия пальцев	4	7	2	4
Сандалевидная щель	2	3,5	7	14
Халюкс вальгус	10	17,5	14	28
Плоскостопие	24	42,1	24	48

У всех пациентов из основной и группы сравнения выявлено 6 и/или >

маркеров дисплазии соединительной ткани. Помимо этого диагностика ДСТ осуществлялась с помощью анкетирования, в которое входили вопросы о характере сопутствующей патологии пациента, его развитии в течении, которые так или иначе связаны с проявлениями дисплазии, жизни применялись данные объективного исследования.

Степень тяжести проявления дисплазии была различной, что отражено в таблице 4.7.

**Таблица 4.7. - Степень тяжести ДСТ во II и III группах**

Степень тяжести ДСТ	II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%
1	4	7	7	14
2	27	47,4	19	38
3	26	45,6	24	48
Итого	57	100	50	100

#### **4.1. Результаты лечения пациентов с глубокими ожогами в контрольной группе без дисплазии соединительной ткани**

50 пациентам из контрольной группы I (без признаков ДСТ) в сумме выполнено 53 операции по пересадке собственной кожи, при этом размер перекрываемого дефекта различался (Таблица 4.8)

**Таблица 4.8. - Средняя площадь аутодермопластики**

Площадь глубоких ожогов,%	Число пациентов в группе	Средняя площадь первой аутодермопластики,%
До 5% (n=29)	29	2,3±1,4
5-11% (n=21)	21	8,2±1,8
Итого	50	3,8±3,0

Из 50 пациентов у 45 (90%) для закрытия раны потребовалась единичная аутодермопластика. В 5 (10%) случаях выполнялась повторная операция. Площадь ожогов III степени у пациентов с повторным вмешательством было  $9,2 \pm 1,3\%$ . В одном случае произошел лизис аутотрансплантата кожи.

Химическая некрэктомия (ХимНЭ) использовалась для подготовки ран к хирургическому лечению для удаления ожогового струпа у двадцати шести пациентов. Поэтапные некрэктомии выполнены в 24 случаях. В подгруппе с площадью глубоких ожогов до 5% сроки подготовки к традиционному хирургическому лечению значительно различались ( $p=0,036$ ), а в подгруппе 5-10% не было разницы в достоверности ( $p = 0,058$ ). Это связано с тем, что подготовка оболочки к ХимНЭ на меньшей площади происходит быстрее (Таблица 4.9).

**Таблица 4.9. - Средний срок выполнения АДП с момента травмы в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП после травмы, сутки			p*
	Химическая некрэктомия	Этапная хирургическая некрэктомия	Общие данные	
До 5% (n=29)	18,9±5,2*	24,7±9,2*	21,2±6,1	0,036
5-10% (n=21)	26,7±4,3*	30,3±3,4*	25,9±8,5	0,058
Итого	21,2±6,1*	25,9±8,5*	23,4±7,6	0,052

Примечание: \*p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

В группе с площадью ожога от 5% до 10% было отмечено сокращение времени до операции с момента госпитализации. На наш взгляд, это связано с тем, что такие пациенты ранее были госпитализированы в специализированную больницу и, как следствие, в короткие сроки были подготовлены адекватные раны к хирургическому лечению. Тенденция к увеличению времени предоперационной подготовки обусловлена поздним приемом пациентов,

перенесших хирургическую некрэктомию. Как правило, ХимНЭ таким пациентам не делали из-за наличия влажной некротической корки в ране.

У пациентов без дисплазии соединительной ткани хирургическое лечение проводилось в среднем на момент  $14,7 \pm 10,1$  дня с момента поступления пострадавшего в больницу (Таблица 4.10). Сравнение средних значений в подгруппе с ограниченными ожогами не выявило достоверности различий ( $p = 0,075$ ) между типами некрэктомий, а достоверность различий в подгруппе с глубокими ожогами в 5-10 % составила  $p = 0,031$ .

**Таблица 4.10. - Средний срок выполнения АДП с момента поступления в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			p*
	Химическая некрэктомия	Этапная хирургическая некрэктомия	Общие данные	
До 5% (n=29)	14,8±6,1*	12,4±11,9*	13,6±9,4	0,075
5-10% (n=21)	23,7±3,5*	9±15,3*	17±11,6	0,031
Итого	17,5±6,8*	11,5±12*	14,7±10,1	0,046

Примечание: \*p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни.

Основным параметром, отвечающим за выздоровление после ожогов и проведенной пластики, считается восстановление эпидермиса. Этот период отсчитывается от начала первого этапа аутодермопластики до полного восстановления кожных покровов. При ранах, занимающих менее 5% площади тела трансплантант перфорировали для достижения отношения 1 к 2-м. Если же размер раны превышал 5%, то это соотношения равнялось 1 к 4-м. В случае необходимости пересадки кожи на участки тела, где в последующем риск развития контрактуры превышал пользу от увеличения площади трансплантанта его перфорация не проводилась. При применении традиционного лечения описанного выше заживление заняло  $11,1 \pm 4,7$  дней (Таблица 4.11).

**Таблица 4.11. - Средние сроки восстановления кожного покрова после АДП в зависимости от площади глубокого ожога**

<b>Площадь глубоких ожогов, %</b>	<b>Средний срок эпителизации ран после операции, сутки</b>
До 5% (n=29)	9,6±3,2
5-11% (n=21)	15,2±5,9*
Итого	11,1±4,7*

Примечание: \* – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни  $p=0,038$

Пропорционально восстановлению кожного покрова увеличивались и сроки пребывания в стационаре. Длительность стационарного лечения в среднем составила  $26\pm 11,8$  (Таблица 4.12).

**Таблица 4.12. - Средние сроки продолжительности стационарного лечения при использовании АДП в зависимости от площади глубокого ожога**

<b>Площадь глубоких ожогов, %</b>	<b>Средние сроки продолжительности стационарного лечения, сутки</b>
До 5% (n=29)	23,1±9,4
5-10% (n=21)	34±14,5*
Итого	26±11,8 *

Примечание: \* – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни  $p=0,029$

Случаев лизиса трансплантатов в подгруппе с глубокими ожогами, не превышающими 5% п.т., не отмечалось. Лизис трансплантатов зафиксирован в 3 случаях (14,3%) при ожогах III степени более 5% п.т. Тотального и субтотального лизиса трансплантатов в этой группе не наблюдалось (Таблица 4.13).

**Таблица 4.13. - Частота лизиса трансплантатов при АДП в зависимости от площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Число АДП	Лизис			Всего	
		До 5%	6-10%	11-40%	n	%
До 5%	29	-	-	-	0	0
5-10%	25	2	1	-	3	12*
Итого	54	2	1	-	3	5,6*

Примечание: \* – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни  $p=0,031$

#### **4.2. Результаты лечения глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани в группе сравнения**

Пациентам группы сравнения II ( $n=57$ ) в сумме было проведено 77 аутодермопластик, 40 (70,1%) пациентам единичной манипуляции было достаточно для заживления и восстановления кожи. Еще для 17 (29,9%) больных выполнялись повторные аутодермопластики: из них 2 операции потребовались 14 (24,5%) больным, 3 – для 3 (5,4%). У пациентов с повторным вмешательством средняя площадь глубоких ожогов составила  $7,7 \pm 2,7\%$  (Таблица 4.14).

**Таблица 4.14. - Средняя площадь АДП у пациентов с дисплазией соединительной ткани**

Площадь глубоких ожогов, %	Средняя площадь АДП, %
До 5% ( $n=36$ )	$2,2 \pm 1,3$
5-10% ( $n=21$ )	$7,9 \pm 1,9$
Итого ( $n=57$ )	$4,4 \pm 3,2$

Средний срок для выполнения аутодермопластики от момента ожога до проведения операции был  $27,8 \pm 9,5$  дней (Таблица 4.15). Основной гипотезой послужило то, что длительность вышеописанного времени меняется, исходя из методики удаления струпа.

**Таблица 4.15. - Средний срок выполнения АДП с момента травмы в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			*p
	ХимНЭ	ЭХН	Общие данные	
До 5% (n=36)	26,6±7,0*	29,5±13,1*	28,2±10,6	0,039
5-10% (n=21)	27,1±7,5*	27,6±7,9*	27,2±7,5	0,074
Итого (n=57)	26,8±7,1*	29,0±11,8*	27,8±9,5	0,043

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Анализ сравнения данных предоперационной подготовки по способу освобождения ран от некроза показал, что средние сроки с момента травмы отличались незначительно и составили 26,8±7,1 и 29,0±11,8 дня, соответственно (Таблица 4.15). Во второй подгруппе увеличивалось количество дней предоперационной подготовки с момента поступления в стационар, при этом у больных с этапной хирургической некрэктомией разница составила 2 суток (Таблица 4.16).

**Таблица 4.16. - Средний срок выполнения АДП с момента поступления в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			*p
	ХимНЭ	ЭХН	Общие данные	
До 5%	21,4±7,1*	18,2±12,2*	19,7±10,1	0,041
5-10%	20,5±7,8*	23,1±9,3*	21,4±8,4	0,044
Итого	21,0±7,5*	19,5±11,5*	20,3±9,4	0,049

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Анализ сроков подготовки ожоговых ран к аутодермопластике показал небольшую разницу в зависимости от методов некрэктомии (Таблица 4.16). При выполнении химических некрэктомий у пациентов с локальными

глубокими ожогами средний срок с момента поступления составил  $21,4 \pm 7,1$  суток, что на 1 сутки больше, чем при обширных глубоких ожогах  $20,5 \pm 7,8$  дней (Таблица 4.16). Разница была статистически достоверна при оценке среднего срока восстановления кожного покрова, который составил  $17,9 \pm 12,5$  дня после первой операции (Таблица 4.17).

Подгруппа больных, у которых ожоги III степени занимали менее 5% от площади тела, полное заживление завершалось в среднем на  $13,5 \pm 9,3$  сутки. В подгруппе с глубокими обширными ожогами этот показатель насчитывал  $25,1 \pm 13,9$  дней.

**Таблица 4.17. - Средние сроки восстановления кожного покрова после аутодермопластики у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубокого ожога**

<b>Площадь глубоких ожогов, %</b>	<b>Средний срок эпителизации ран после операции, сутки</b>
До 5% (n=36)	$13,5 \pm 9,3$
5-10% (n=21)	$25,1 \pm 13,9^*$
Итого	$17,9 \pm 12,5^*$

При ожогах более 5% п.т. наблюдается и увеличение времени стационарного лечения, и в первой подгруппе это значение меньше на 12,8 дней. Разница статистически достоверна (Таблица 4.18).

**Таблица 4.18. - Средние сроки продолжительности стационарного лечения у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубокого ожога**

<b>Площадь глубоких ожогов, %</b>	<b>Средние сроки продолжительности стационарного лечения, сутки</b>
До 5 (n=36)	$33,2 \pm 14,1$
5 - 10 (n=21)	$46,0 \pm 16,1^*$
Итого (n=57)	$38,1 \pm 16,0^*$

Примечание: \* – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни  $p=0,029$

Местные осложнения в виде лизиса кожных лоскутов отмечены в 9 случаях (11,5%) из 78 оперативных вмешательств (Таблица 4.19).

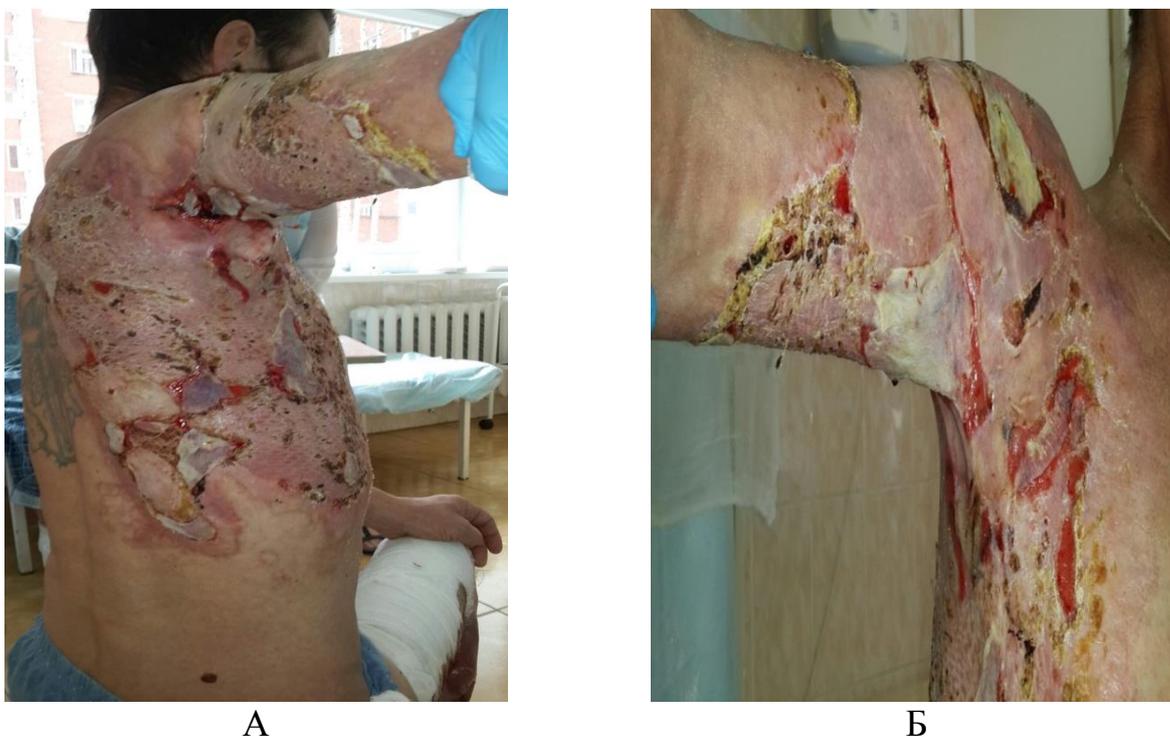
**Таблица 4.19. - Частота лизиса трансплантатов у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубоких ожогов**

Площадь глубоких ожогов, %	Число АДП	Лизис			Всего	
		До 5%	6-10%	11-40%	Кол-во	%
До 5 (n=36)	40	4	-	-	4	10
5 - 10 (n=21)	38	3	2	-	5*	13,2
Итого (n=57)	78	7	2	-	9*	11,5

Примечание: \* – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни  $p=0,048$

Наименьшая частота случаев лизиса отмечена в подгруппе до 5% п.т. и составила 10%.

Клинический пример представлен на рисунке 4.1.



**Рисунок 4.1. Пациент Б. 47 лет: А, Б**



**В**

**Рисунок 4.1. Пациент Б. 47 лет: А, Б – ожог III степени туловища, правой верхней конечности на площади 10% п.т. после повторной аутодермопластики из-за лизиса трансплантатов; В – ограничение отведения в плечевом суставе**

Восстановление кожного покрова происходило на  $17,9 \pm 12,5$  сутки после проведения первой операции. Продолжительность стационарного лечения составила в среднем  $38,1 \pm 16,0$  суток.

#### **4.3. Эффективность совместного применения ронколейкина в лечении глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани**

Для оценки эффективности совместного применения ронколейкина в лечении ожогов III степени у пациентов с дисплазией соединительной ткани проведено сравнительное изучение результатов подготовки и проведения аутодермопластики с предшествующим лечением рекомбинантным интерлейкином-2 и без него.

**Таблица 4.20. - Средняя площадь аутодермопластики в зависимости от наличия признаков дисплазии соединительной ткани и лечения**

Площадь глубоких ожогов, %	Средняя площадь аутодермопластики, %			*p	**p	***p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	2,3±1,4	2,2±1,3	3,2±0,8	0,079	0,048	0,045
5-10%	8,2±1,8	7,9±1,9	8,0±2,8	0,058	0,074	0,061
Итого	3,8±3,0	4,4±3,2	4,4±2,6	0,062	0,067	0,073

Примечание: \*p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; \*\*p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; \*\*\*p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

В основной группе № III для полного заживления ожоговых ран одна операция потребовалась у всех пациентов, повторные вмешательства не выполнялись. Для группы сравнения № II количество пациентов составило 40 (70,1%). В контрольной группе № I число больных составило 46 (92%). В группе сравнения из 17 пациентов, которым аутодермопластика выполнялась в несколько этапов, их количество у 14 (24,5%) больных было равно 2-м, а у 3-х человек (5,4%) составило 3 (Таблица 4.20).

При глубоких ожогах 5-10% п.т. – разница была незначительной – в среднем 2 дня ( $p=0,045$ ). В группе, где проводилось лечение ронколейкином, более раннее проведение оперативного лечения связано с тем, что происходило быстрее созревание грануляционной ткани и очищение ран от некротизированных тканей. Как видно, из представленных в таблице данных (Таблица 4.21) средний срок до оперативного вмешательства от момента поступления в группу пациентов, получавших курс ронколейкина, составил  $16,6\pm 5,1$  суток, что на 4 дня меньше по сравнению с группой пациентов, не получавших данную терапию, и предоперационная подготовка занимала

20,3±9,4 день.

**Таблица 4.21. - Средний срок выполнения оперативного лечения с момента травмы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани**

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок выполнения оперативного лечения с момента травмы, сутки			*р	**р	***р
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	21,2±6,1	28,2±10,6	16±3,5	0,033	0,035	0,026
5-10%	25,9±8,5	27,2±7,5	24,5±2,1	0,049	0,056	0,045
Итого	23,4±7,6	27,8±9,5	18,1±5,0	0,041	0,037	0,032

Примечание: \*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; \*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; \*\*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Статистически достоверная разница отмечена в подгруппе пациентов с глубокими ожогами 5-10% (р=0,028) (Таблица 4.22).

**Таблица 4.22. - Средний срок выполнения оперативного лечения с момента поступления в зависимости от метода лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани**

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок выполнения оперативного лечения с момента поступления, сутки			*р	**р	***р
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	13,6±9,4	19,7±10,1	14,8±4,5	0,028	0,071	0,037
5-10%	17±11,6	21,4±8,4	22±1,4	0,039	0,044	0,056
Итого	14,7±10,1	20,3±9,4	16,6±5,1	0,035	0,048	0,032

Примечание: \*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; \*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; \*\*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

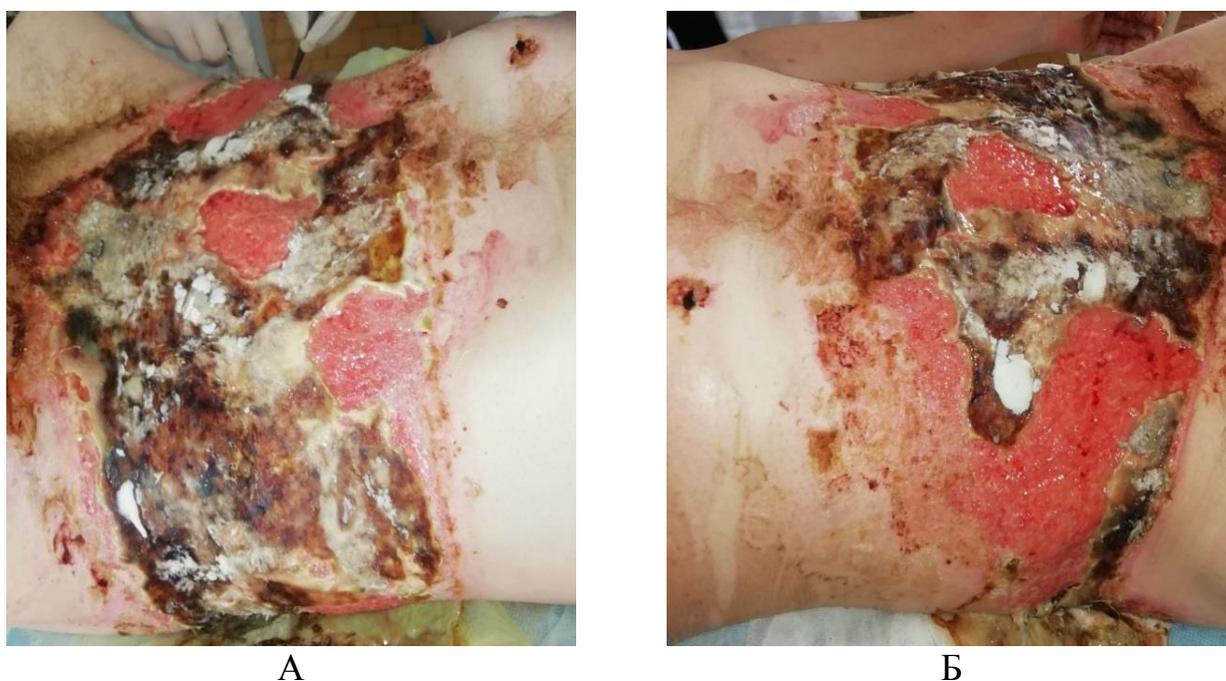
Средний срок продолжительности стационарного лечения у пациентов с дисплазией соединительной ткани, получивших лечение рекомбинантным интерлейкином-2, был меньше на восемь суток в сравнении с группой больных, которым проводилось стандартное лечение (Таблица 4.23).

**Таблица 4.23. - Средние сроки продолжительности стационарного лечения**

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок восстановления кожного покрова после операции, сутки			*р	**р	***р
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	23,1±9,4	33,2±14,1	27,8±9,6	0,031	0,037	0,033
5-10%	34,0±14,5	46,0±16,1	38,5±3,5	0,022	0,039	0,026
Итого	26,0±11,8	38,1±16,0	30,5±9,6	0,019	0,036	0,029

Примечание: Примечание: \*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; \*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; \*\*\*р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Клинический пример представлен на рисунке 4.2.



**Рисунок 4.2. - Больной К., 35 лет: А – ожог кипятком III степени туловища на площади 7% п.т.; Б – этапная некрэктомия**



В



Г

**Рисунок 4.2. - Больной К., 35 лет: В – аутодермопластика расщепленным перфорированным свободным кожным лоскутом; Г – эпителизация на 14 сутки после аутодермопластики**

#### **4.4. Исследование качества жизни пациентов с ожогами III степени с учетом дисплазии соединительной ткани**

Анализ качества жизни (КЖ) производился по результатам опросника SF-36. Наблюдение за данным показателем выполнялось на момент поступления, во время стационарного лечения и при последующем восстановительном лечении.

Показатели КЖ, измеренные в течение нескольких суток от госпитализации в специализированное отделение, отличались низкими значениями по всем признакам опросника, при этом статистически значимых отклонений между основной и группой сравнения не выявлено. Подобные изменения связаны с тяжестью состояния в начале стационарного лечения, наличия у пациентов ургентной патологии (ожоговый шок) (Таблица 4.24).

**Таблица 4.24. - Показатели качества жизни при поступлении**

<b>Признак</b>	<b>Пациенты основной группы (n=50)</b>	<b>Пациенты группы сравнения (n=57)</b>	<b>*p</b>
ФФ – физическое функционирование	22,9±12,9	17,9±11,3	0,045
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	12,8±4,0	10,8±3,0	0,048
Б – боль	33,7±4,4	33,7±5,6	0,074
ОЗ – общее здоровье	30,4±9,5	30,4±10,2	0,072
Ж – жизнеспособность	29,4±7,4	29,6±6,6	0,069
СА – социальная активность	28,3±10,1	28,3±9,8	0,081
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	27,3±8,1	29,2±6,2	0,052
ПЗ – психическое здоровье	36,2±6,6	31,4±9,4	0,041

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий между показателями

В динамике показатели КЖ через 1 месяц после окончания стационарного лечения показали улучшение в основной и группе сравнения. Вместе с этим, по некоторым показателям пациенты из группы III обгоняли группу II по темпам восстановления (Таблица 4.25).

**Таблица 4.25. - Показатели качества жизни через 1 месяц**

<b>Признак</b>	<b>Пациенты основной группы (n=50)</b>	<b>Пациенты группы сравнения (n=57)</b>	<b>*p</b>
ФФ – физическое функционирование	44,9±11,0	22,4±8,6	0,019
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	46,4±12,7	28,4±12,1	0,023

Б – боль	46,6±6,2	34,6±12,7	0,038
ОЗ – общее здоровье	40,6±9,4	37,9±21,2	0,047
Ж – жизнеспособность	36,5±4,9	30,3±9,5	0,048
СА – социальная активность	32,6±8,2	30,2±8,8	0,044
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	34,4±5,1	32,4±11,6	0,045
ПЗ – психическое здоровье	44,3±5,5	38,9±5,1	0,041

Примечание: \*р – уровень значимости достоверности различий между показателями

Через 6 месяцев от момента лечения у пациентов основной группы повышение достигло значимых достоверных чисел по всем критериям КЖ (Таблица 4.26).

**Таблица 4.26. - Динамика показателей качества жизни больных с глубокими ожогами через 6 месяцев**

Признак	Пациенты основной группы (n=50)	Пациенты группы сравнения (n=57)	*р
ФФ – физическое функционирование	72,7±9,8	44,4±16,9	0,021
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	70,6±5,1	30,2±14,5	0,018
Б – боль	76,0±8,2	44,0±22,1	0,032
ОЗ – общее здоровье	67,7±5,1	47,7±8,2	0,029
Ж – жизнеспособность	64,2±9,6	44,7±12,2	0,036
СА – социальная активность	48,3±6,3	22,1±8,7	0,037
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	54,4±5,1	32,9±16,8	0,043
ПЗ – психическое здоровье	78,2±8,8	32,0±24,4	0,025

Примечание: \*р – уровень значимости достоверности различий между показателями

На момент 12 месяцев от начала лечения выявились достоверные различия между группами по всем показателям, где на фоне общего улучшения в обеих группах наблюдения, в основной группе КЖ был выше по всем критериям при  $p < 0,05$  всех показателей (Таблица 4.27).

**Таблица 4.27. - Динамика показателей качества жизни больных с глубокими ожогами через 12 месяцев**

Признак	Пациенты основной группы (n=50)	Пациенты группы сравнения (n=57)	*p
ФФ – физическое функционирование	52,7±8,2	50,5±12,9	0,063
РФ – роль физических проблем в ограничение жизнедеятельности	52,7±3,3	36,7±12,3	0,041
Б – боль	82,3±3,3	32,3±21,9	0,017
ОЗ – общее здоровье	74,0±7,3	50,0±5,7	0,035
Ж – жизнеспособность	74,2±7,7	50,1±9,6	0,039
СА – социальная активность	78,1±11,5	40,1±21,6	0,031
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	58,9±6,8	44,8±12,7	0,046
ПЗ – психическое здоровье	84,4±7,6	42,0±6,7	0,029

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий между показателями

Пациенты основной группы, по истечению 1 месяца, были уже социально адаптированы, указывали на улучшение жизненных показателей и желание вернуться к трудовой деятельности.

В настоящее время изучение, анализ КЖ является наиболее перспективным методом для улучшения качества лечения, его динамического контроля, поскольку он представляет собой субъективное ощущение самого пациента о состоянии своего здоровья, и исходя из этого метод позволяет повысить показатель удовлетворенности лечению.

Ниже на рисунках 4.3 и 4.4 представлены пациенты через год после перенесенных ожогов.



А



Б

**Рисунок 4.3. - Пациент С., 38 лет получал лечение ронколейкином. А – послеожоговые рубцы мягкие, подвижные, Б – объем движений в левом плечевом суставе полный**



А



Б

**Рисунок 4.4. - Пациент Х., 47 лет получал стандартное лечение при ожогах А – послеожоговая отводящая контрактура 2 степени правого плечевого сустава, Б – послеожоговые рубцы плотные, келоидного типа**

#### 4.5. Анализ метаданных глубоких ожогов с применением метода линейной регрессии

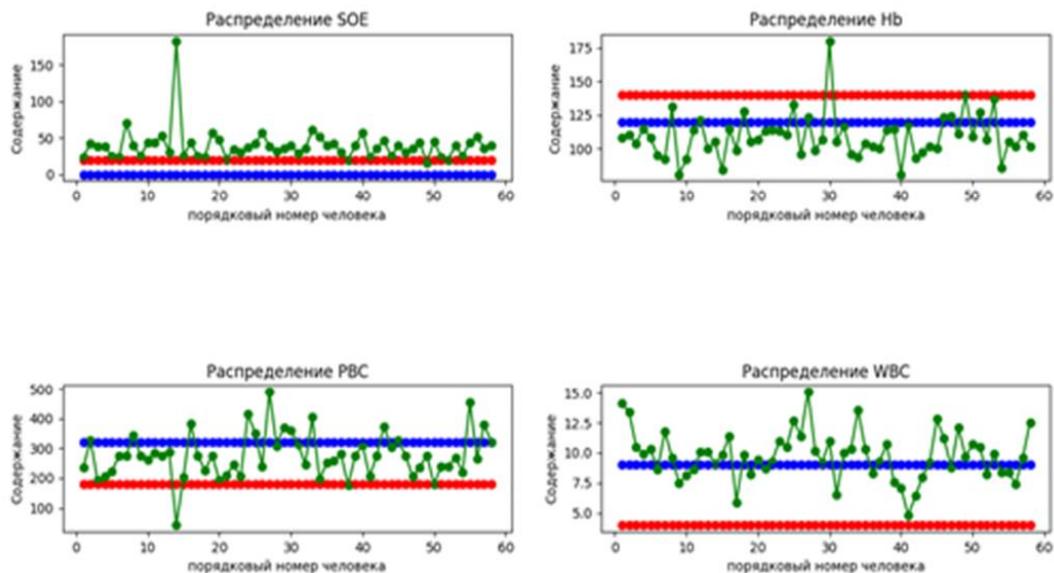
Анализ ожоговой травмы проводился на основании выборочных данных из 58 клинических случаев. При анализе данных были сформированы базы данных (БД) состоящих из лабораторных показателей, клинических диагнозов, сопутствующих заболеваний, осложнений, количества койко-дней, возраста пациентов на момент поступления.

**Таблица 4.28. - Распределение среднего и среднего квадратичного по показателям крови пациентов с максимальным и минимальным уровнем содержания**

<b>Вычисления</b>	<b>НЬ, г/л</b>	<b>Leu, x10<sup>9</sup> Ед/л</b>	<b>СОЭ, мм/ч</b>	<b>РВС x10<sup>9</sup> ЕД/л</b>
Среднее значение	109.017241	9.786207	39.431034	276.29166
Среднее квадратичное значение	16.159828	2.019506	22.361552	75.729194
Min значение в выборке	81.000000	4.800000	15.000000	43.000000
Max значение в выборке	180.000000	15.100000	183.000000	490.00000

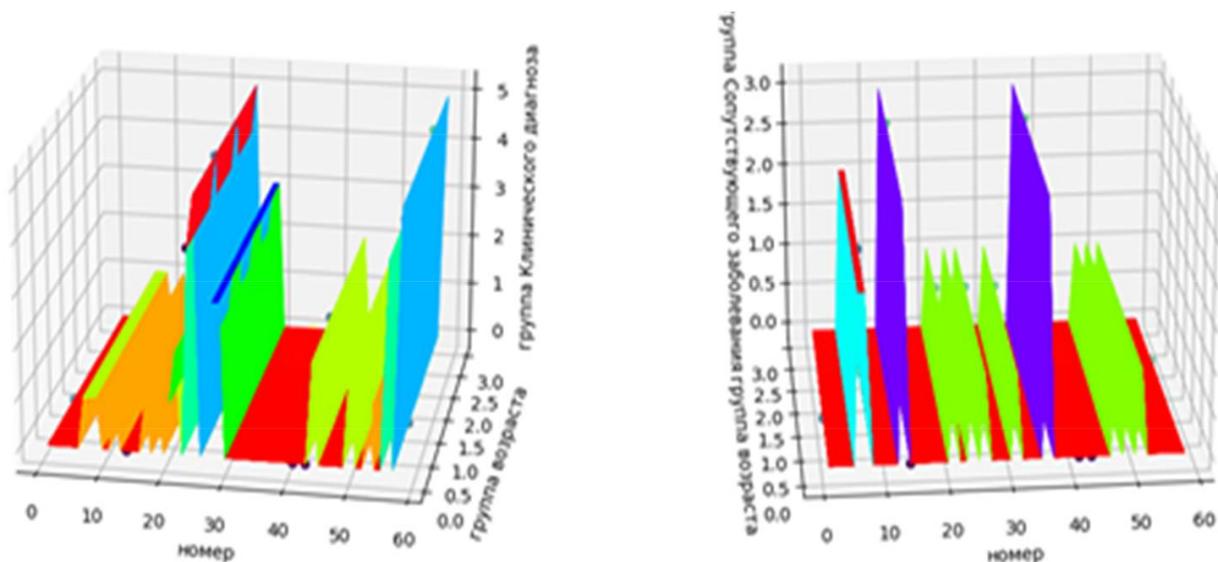
**Таблица 4.29. - Рассчитанная таблица показателей крови в процентном соотношении**

<b>Показатель</b>	<b>Процент выше нормы</b>	<b>Процент нормы</b>	<b>Процент ниже нормы</b>
НЬ, г/л	1.72413793103448	17.2413793103448	81.0344827586206
SOE, мм ч	94.8275862068965	5.17241379310344	0
Leu, x10 <sup>9</sup> Ед/л	67.2413793103448	32.7586206896551	0
Тг, x10 <sup>9</sup> Ед/л	22.4137931034482	72.4137931034482	5.17241379310344



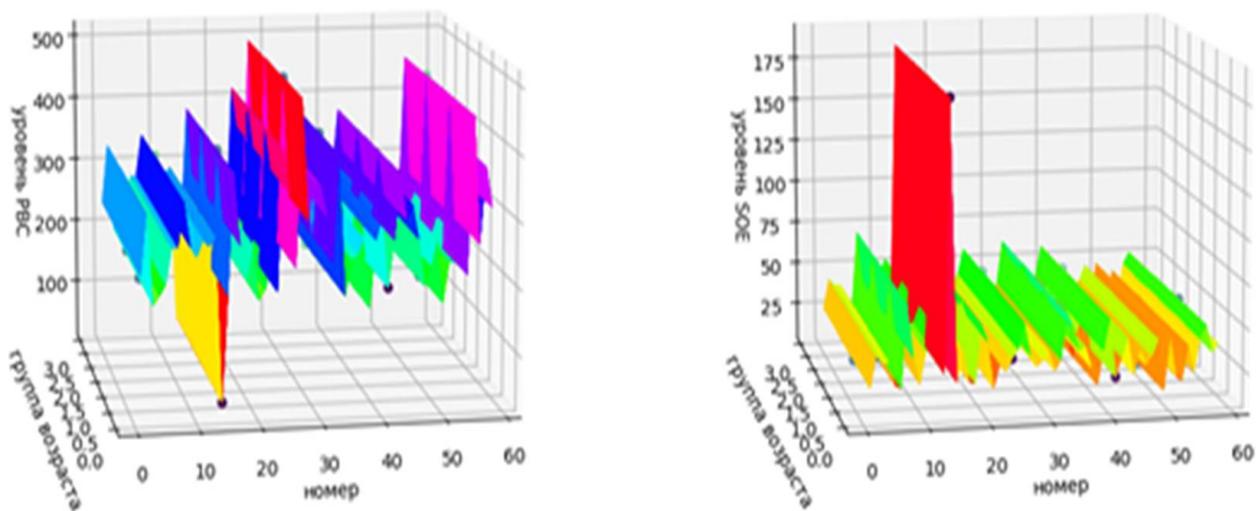
**Рисунок 4.5. - График распределения показателей крови у пациентов относительно уровня нормы**

При анализе клинического диагноза, сопутствующего заболевания и возраста, мы смогли выделить группы совпадения в зависимости от диагноза и сопутствующего заболевания в возрастных группах 0: до 20 лет, 1: от 20 до 30, 2: от 30 до 40, 3: более 40 лет. При их визуализации мы получили следующие графики:

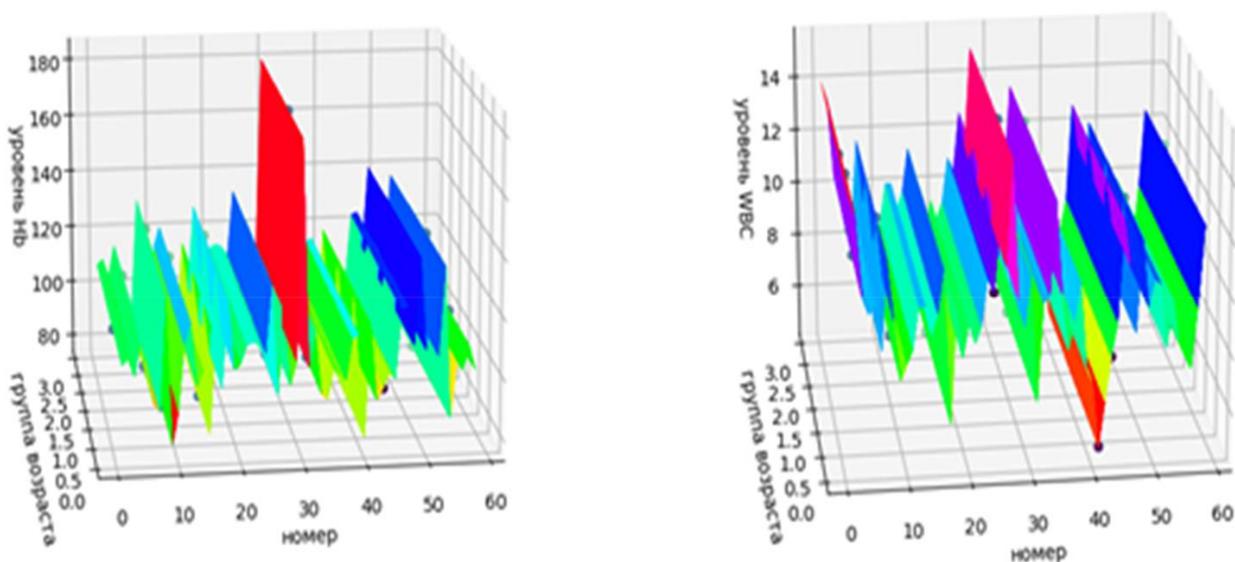


**Рисунок 4.6. - Графики плоскостей групп клинического диагноза и сопутствующего заболевания в зависимости от группы возраста пациентов**

При анализе лабораторных показателей и возрастных групп графики получились следующие:

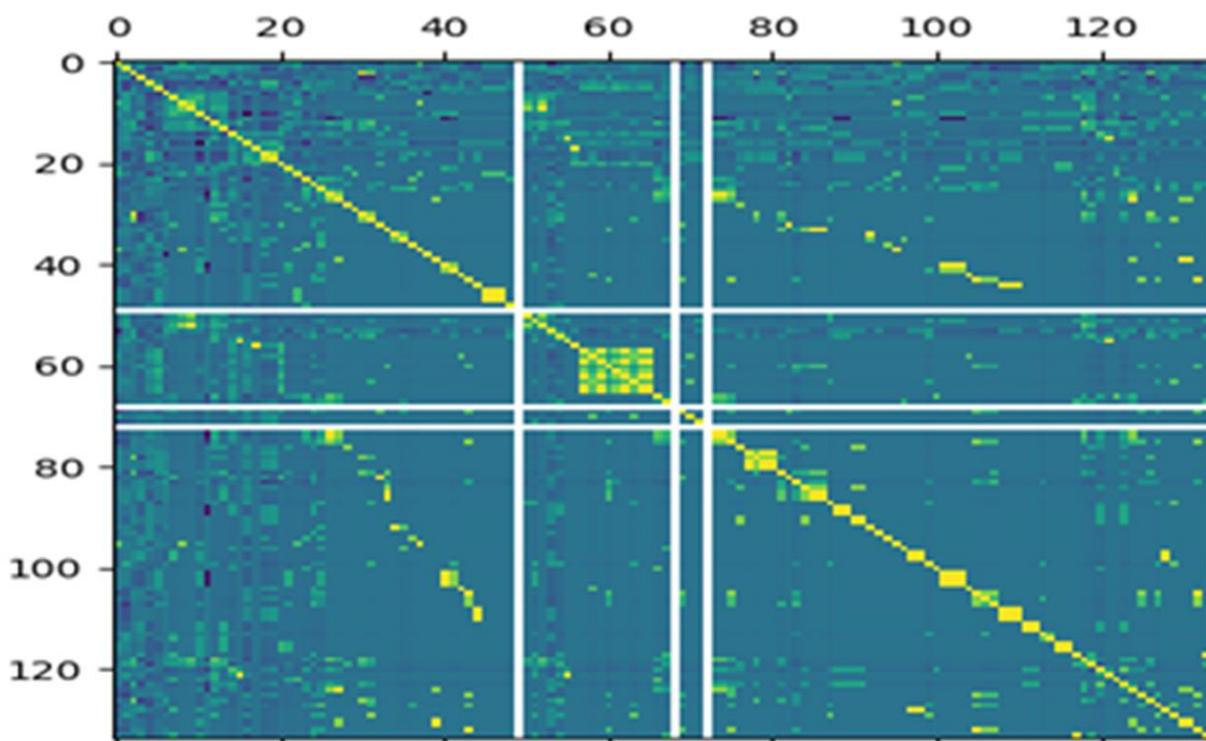


**Рисунок 4.7. - Графики плоскостей содержания PBC и SOE в зависимости от группы возраста пациентов**

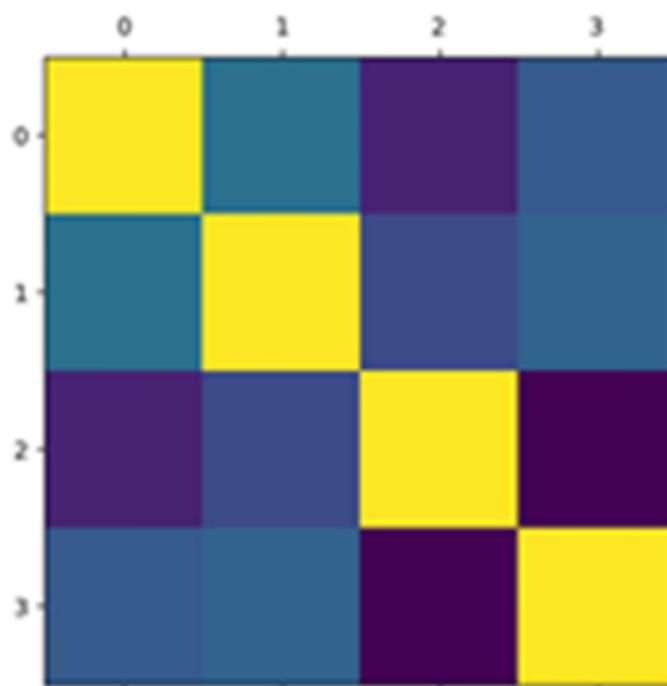


**Рисунок 4.8. - Графики плоскостей содержания Hb и WBC в зависимости от группы возраста пациентов**

Построение корреляционной матрицы, в которую входили показатели крови, степень ожога и его площадь, группа возраста, количество койко-дней, клинический диагноз, сопутствующие заболевания, осложнения (Рисунок 4.9).



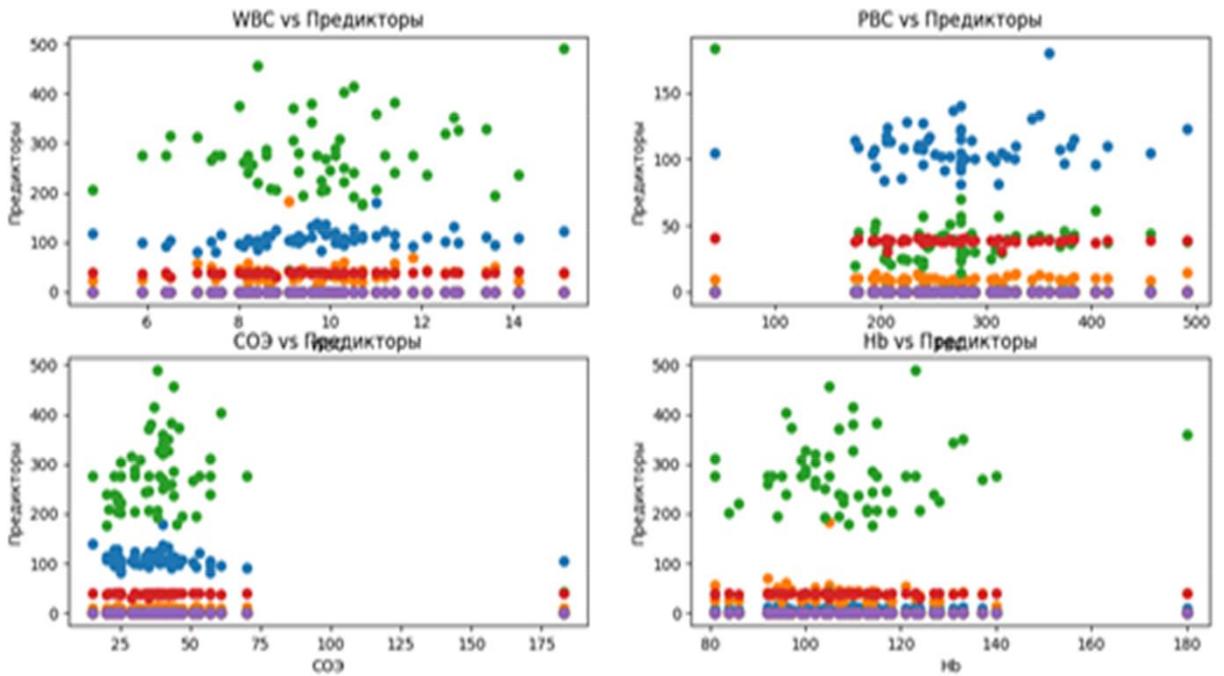
**Рисунок 4.9. - Корреляционная матрица по различным предикторам выборки пациентов**



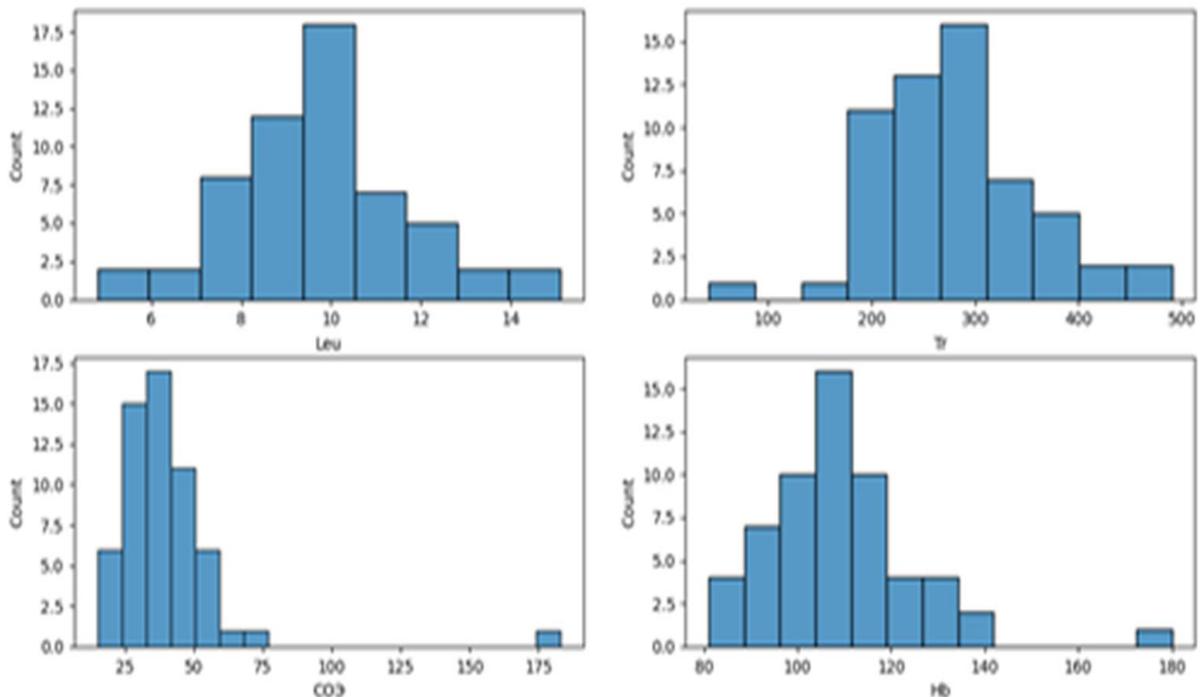
**Рисунок 4.10. - Корреляционная матрица уровня показателей Hb, WBC, SOE, PBC**

При анализе методом линейной регрессии и при загрузке общей БД состоящей из показателей крови, степени ожога и его площади, группы возраста,

количества койко-дней, клинического диагноза, сопутствующей патологии  
 графики распределения получились следующими:



**Рисунок 4.11. - График распределения предикторов от уровня показателей**



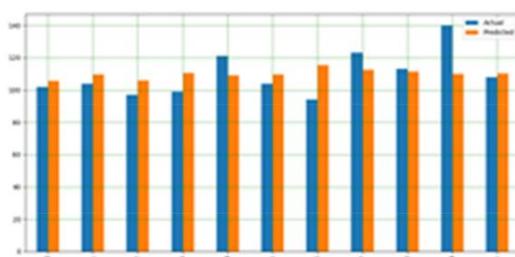
**Рисунок 4.12. - Гистограмма распределения уровня показателей**

Результаты работы по предсказанию показателей на основе общей БД  
 получились следующими (таблица 4.30):

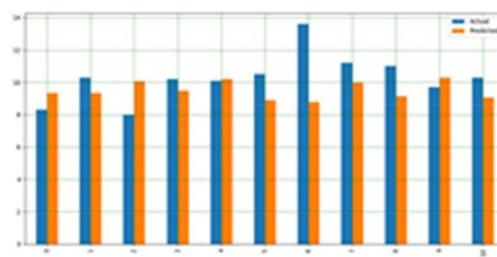
**Таблица 4.30. - Показатели на основе общей БД**

<b>Наименование оценки me</b>	<b>Нб</b>	<b>WBC</b>	<b>PBC</b>	<b>SOE</b>
Mean Absolute Error	11.6084	2.28	75.0807	11.7533
Mean Squared Error	206.0834	7.3546	10256.0272	217.4654
Root Mean Squared Error	14.3556	2.7115	101.2720	14.7467
Среднее регрессионного коэффициента	0.3511	-0.191	-3.8733	1.3687
Среднее квадратичное регрессионного коэффициента	6.9648	1.1731	71.4627	10.1998
у-перехват в 0	84.65974	-2.460	642.9843	133.7906
Среднее значение показателей	109.01724	9.7862	276.291667	39.431034

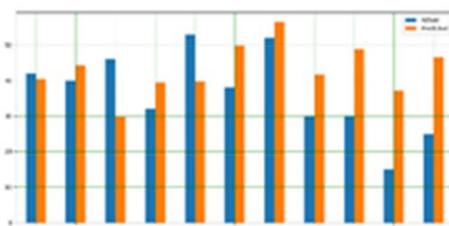
**График результата работы линейной  
регрессии по Нб**



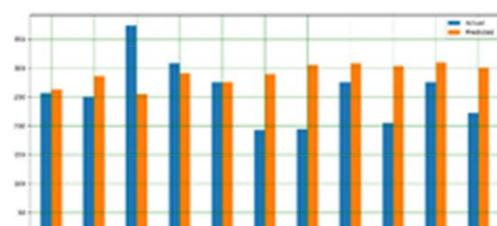
**График результата работы линейной  
регрессии по WBC.**



**График результата работы линейной  
регрессии по SOE**



**График результата работы линейной  
регрессии по PBC**



**Рисунок 4.13. - Результат работы линейной регрессии**

Данное исследование явилось пилотным. Линейное уравнение регрессии в перспективе можно применять для лечения и реабилитации больных с ожоговыми ранами, так как имеется прямая корреляционная связь между данными пациента (показатели крови, характер ожоговой травмы, осложнения, сопутствующая патология, возраст) и прогнозом в отношении ожоговой травмы.

Рассмотрим подробнее случай лечения сочетанной автодорожной травмы. В результате комплексной терапии (дезинтоксикационной, антибактериальной, симптоматической, цитокинотерапии) травматической болезни, местной подготовки ран и проведения аутодермопластики, удалось достичь положительного исхода госпитализации - выписки пациента с сохраненной нижней конечностью.

Пациентка К., 19 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи с места ДТП в приемное отделение травм центра БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевск с диагнозом: сочетанная автодорожная травма. Открытый оскольчатый перелом обеих лодыжек и переднего края большеберцовой кости левой голени с дефектом костной ткани наружной лодыжки и большеберцовой кости, со смещением отломков, вывихом стопы кнутри. Обширная рваноскальпированная рана левой голени и стопы с травматической отслойкой кожи по 2 типу (общая площадь 8%). ЗЧМТ. Перелом затылочной кости. Ушиб головного мозга. Травматический шок 2 степени.

На момент поступления в стационар пострадавшая находилась в сознании, предъявляла жалобы на боль в ранах, слабость, головную боль. Перитонеальные симптомы отрицательные. Локальный статус: иммобилизации нет, повязка на левой голени на всем протяжении пропитана кровью. Имеется скальпированная рана по передней, внутренней и наружной поверхности левой голени от уровня на 2 см выше надколенника и до уровня подтаранного сустава с отслойкой кожи на 3/4 окружности с фасцией, мышцы передней группы и камбаловидная расслоены, размяты, в ране обрывки фасций и скелетированный малоберцовый нерв. Стопа в положении полного вывиха кнутри под 90

градусов, голеностопный сустав открыт (рисунок 4.14). В ране отломок медиальной лодыжки, дефект переднего края большеберцовой кости и чешуйчатый перелом наружной лодыжки с дефектом. Пульс на задней большеберцовой артерии за лодыжкой отчетливый. Пальцы левой стопы теплые, качательные движения пальцев сохранены, чувствительность снижена.



**Рисунок 4.14. - Голень пациентки после автодорожной травмы**

В экстренном порядке выполнены анализы крови, компьютерная томография головы, шеи, грудной клетки и живота, УЗИ сосудов левой нижней конечности, проведены консультации нейрохирурга, хирурга, комбустиолога. Предварительный диагноз при поступлении: сочетанная автодорожная травма. Открытый оскольчатый перелом обеих лодыжек и переднего края большеберцовой кости левой голени с дефектом костной ткани наружной лодыжки и большеберцовой кости, со смещением отломков, вывихом стопы кнутри. Обширная рвано-скальпированная рана левой голени и стопы с травматической отслойкой кожи по 2 типу (общая площадь 8%). ЗЧМТ. Перелом затылочной кости. Ушиб головного мозга. Травматический шок 2 степени.

В приемном отделении продолжалась противошоковая терапия, начатая на догоспитальном этапе. Из приемного отделения пациентка была доставлена в операционное отделение для проведения экстренной операции. В

операционной работали две бригады - травматологическая и хирургов-комбустиологов.

Пациентке был выполнен остеосинтез лодыжек левой голени и трансартикулярная фиксация левой стопы спицами, первичная хирургическая обработка ран, обработка кожного лоскута по Красовитову (рисунок 4.15).

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении реанимации, где проводилась инфузионная, трансфузионная, обезболивающая, антибактериальная, иммуномодулирующая терапия, вводились препараты, корректирующие реологические свойства крови. Также была выполнена профилактика столбняка и введена противогангренозная сыворотка. На 2-е сутки пациентка была переведена в травматологическое отделение, где выполнялись перевязки и динамический контроль за состоянием кожного лоскута, через 5 дней после операции четко отграничились участки некроза кожного лоскута, через неделю для дальнейшего лечения и подготовки к кожной пластике, пациентка была переведена в ожоговое отделение. На момент перевода были участки влажно-высыхающего струпа на левой голени общей площадью 2%.

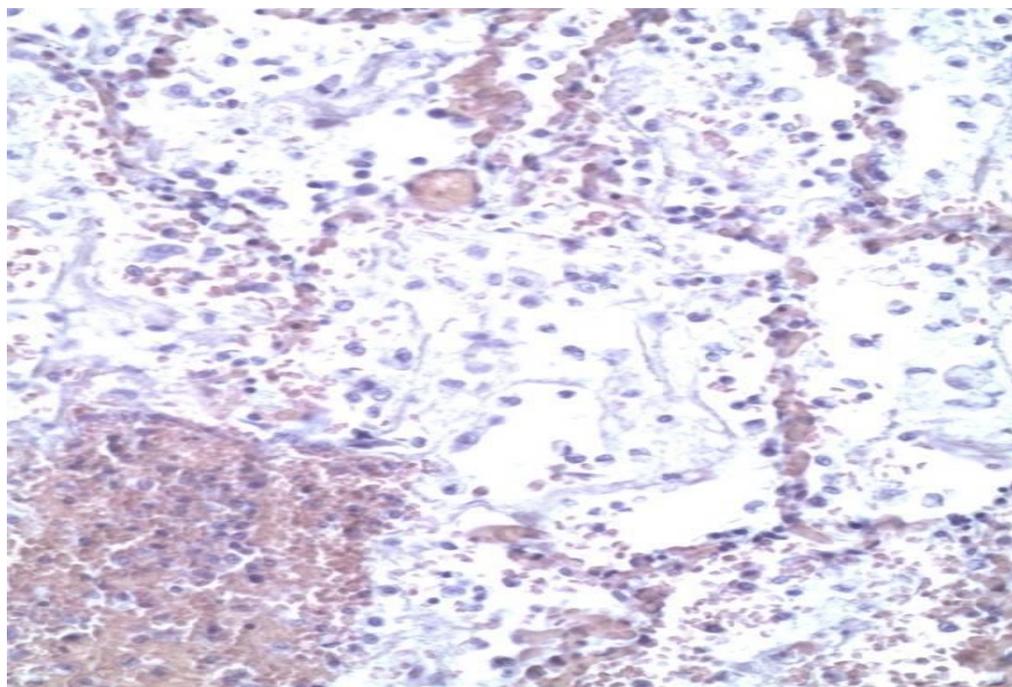


**Рисунок 4.15. - Состояние голени пациентки после оперативного вмешательства**

К 23 дню после травмы некротизированные участки были очищены, и раны подготовлены к аутодермопластике (рисунки 4.16 и 4.17).



**Рисунок 4.16. - Кожные дефекты на голени у пациентки на 21 день после автодорожной травмы и оперативного вмешательства**



**Рисунок 4.17. - Микропрепарат лизированного участка кожи пациентки на 21 день после оперативного вмешательства. Инфильтрация грануляционной ткани нейтрофилами и макрофагами, процессы неангиогенеза. Гематоксилин-эозин, увеличение x400**

Пациентке была выполнена аутодермопластика расщепленными

кожными лоскутами, взятыми с левого бедра. На седьмые сутки после операции полное приживление аутотрансплантатов (рисунок 4.18), пациентка выписана на амбулаторное лечение у травматолога.



**Рисунок 4.18. - Голень пациентки. Состояние аутотрансплантата на 7  
сутки. Закрытие кожного дефекта**

## ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ РАН И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВЫМИ РАНЕНИЯМИ III И IV СТЕПЕНИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

### 5.1. Бактериальная обсемененность ран

Проблема внутрибольничного инфицирования имеет особую значимость для пациентов с ожоговой травмой: до 75% всех смертельных случаев после термических ран вызваны инфекционными осложнениями.

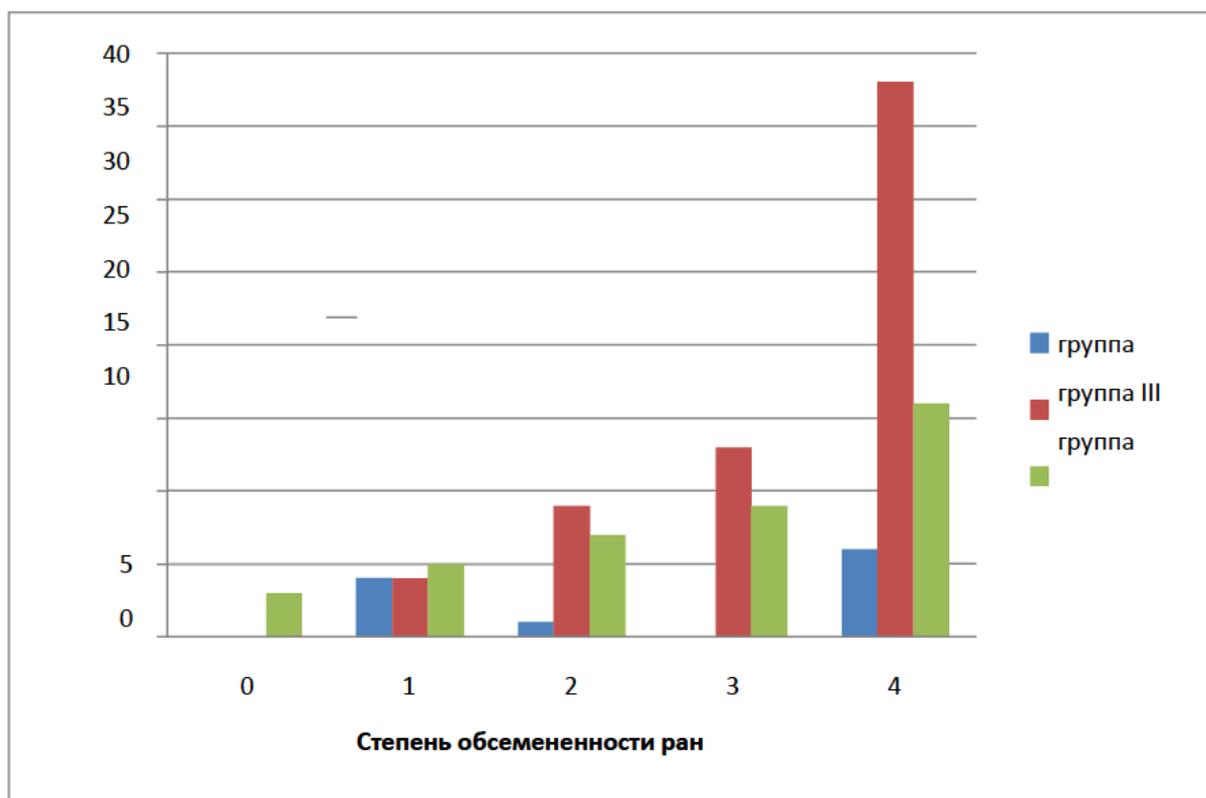
Удельный вес грамположительной и грамотрицательной микрофлоры сопоставим, и составил 49,5 и 50,5% соответственно (Таблица 5.1).

**Таблица 5.1. - Спектр микроорганизмов, изолированных из отделяемого глубоких ожоговых ран**

Вид микроорганизмов	Количество штаммов	
	Абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	38	33,6
- MRSA	18	15,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	20,4
<i>Klebsiella pneumonia</i>	14	12,4
-БЛН	3	2,7
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	10,6
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	4	3,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3,4
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,8
<i>Corynebacterium</i>	4	3,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,8

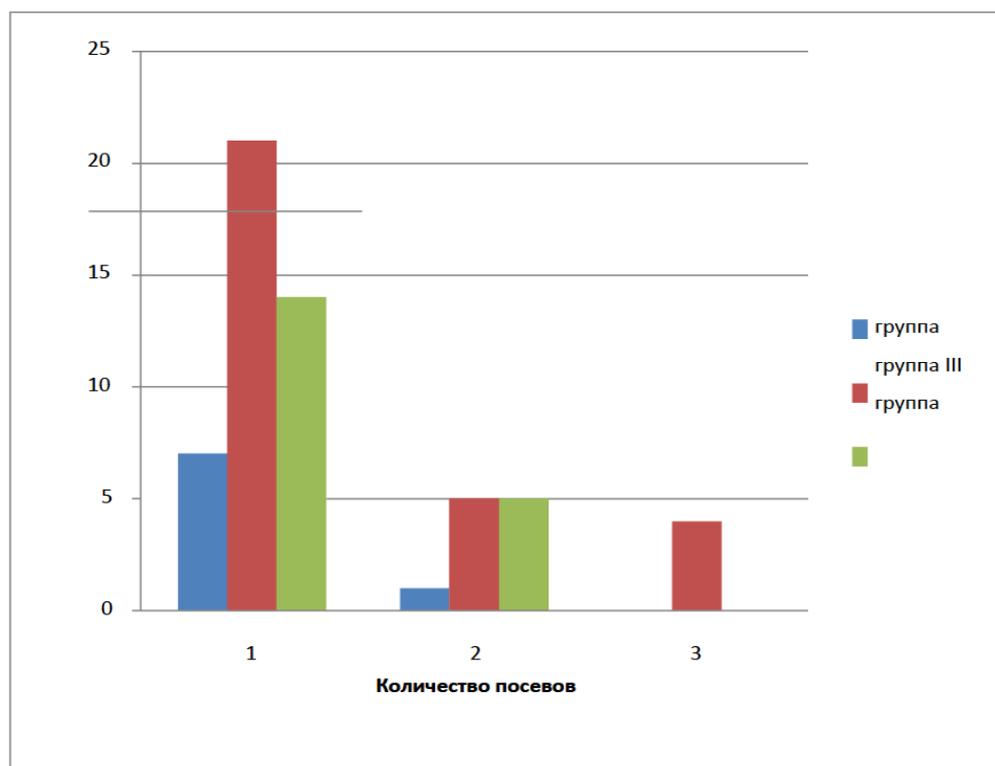
Coagulase-negative staphylococci	2	1,8
Bacillus spp.	1	0,9
Raoultella ornithinolytica	1	0,9
Candida	2	1,8
Всего	113	100

В исследуемых группах больных выявлены следующие закономерности обсемененности ран: в основном во всех посевах определялась 4 степень обсемененности ожоговых ран микроорганизмами 54,9% случаев, но если рассматривать отдельно в исследуемых группах больных, то у пациентов без признаков дисплазии обсемененность ран 4 степени встречалась в 40% случаев, у пациентов, имеющих дисплазию СТ – в 59,4%, а у пациентов, получивших курс лечения иммуномодуляторов – 54,5% (Рисунок 5.1).



**Рисунок 5.1. - Обсемененность ожоговых ран**

В группе пациентов с ДСТ, получавших стандартное лечение, повторные посевы производились чаще из-за необходимости корректировки антибактериальной терапии, вследствие более затяжного течения фазы раневого воспаления (Рисунок 5.2).



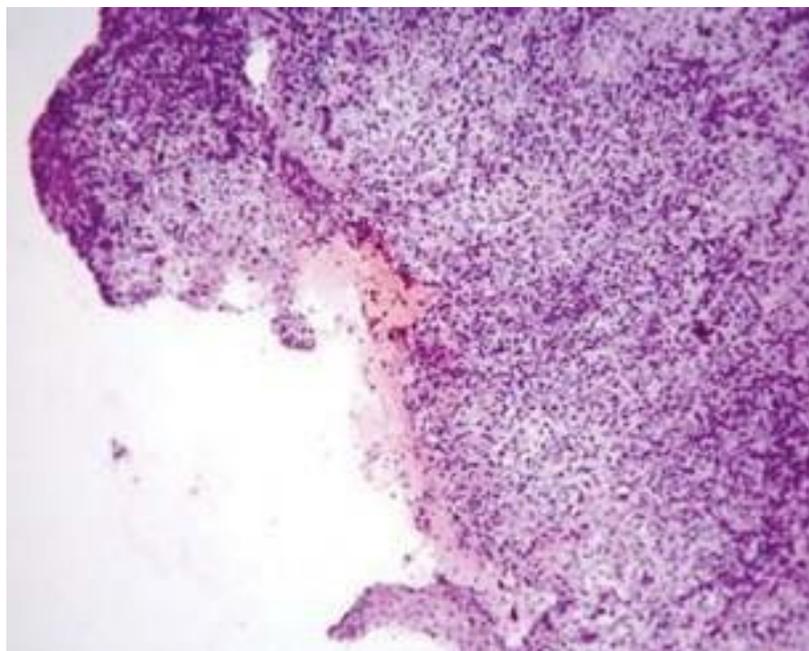
**Рисунок 5.2. - Частота проведения посевов**

## **5.2. Морфологические особенности ожоговых ран**

У пациентов из III и II группы на протяжении лечения были взяты биопсийные материалы кожи в области ожоговых ран, проведена их гистологическая оценка.

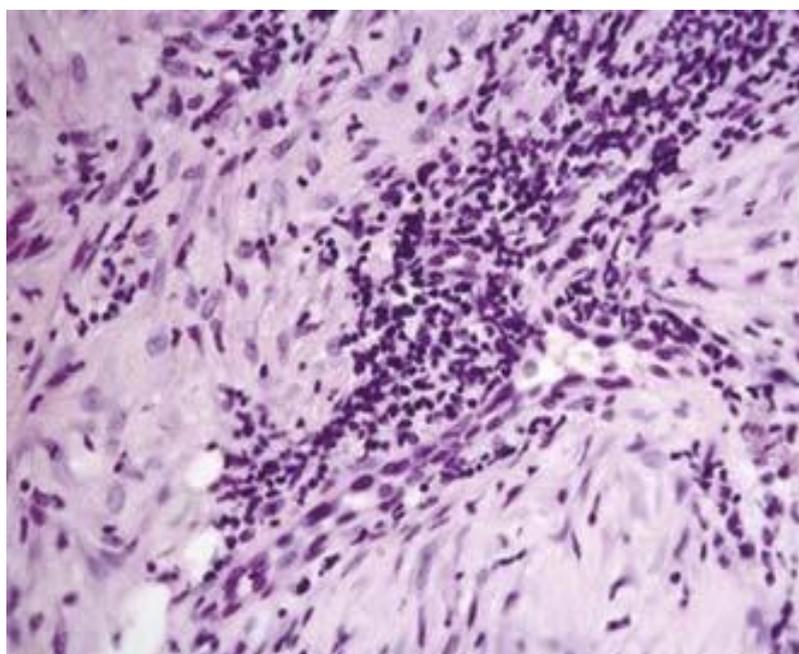
Глубокие ожоги III степени у пациентов группы сравнения имели тенденцию к удлинению процесса регенерации, а также склонны были образовывать в исходе грубую рубцовую ткань. Помимо этого, закрытие раневых дефектов занимало большие сроки, а именно от 27 ( $37,5 \pm 19,2$ ) до 89 дней, отмечено, что удлинение процесса заживления сочеталось с инфицированием. И, несмотря на классические каноны стадий воспаления, в пораженных тканях процесс перехода грануляционной ткани в

соединительнотканную резко замедлялся (рисунок 5.3), воспалительная инфильтрация проникала глубоко в дерму (рисунок 5.4) с распространением воспаления до подкожно-жировой клетчатки (рисунок 5.5).

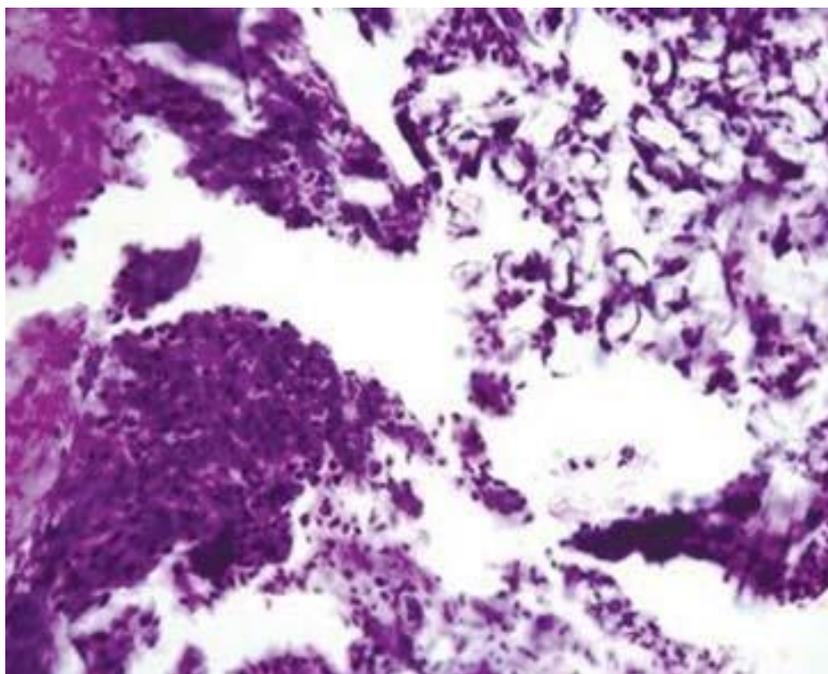


**Рисунок 5.3. - Грануляционная ткань. Окраска гематоксилин-эозином.**

**Увеличение x100**

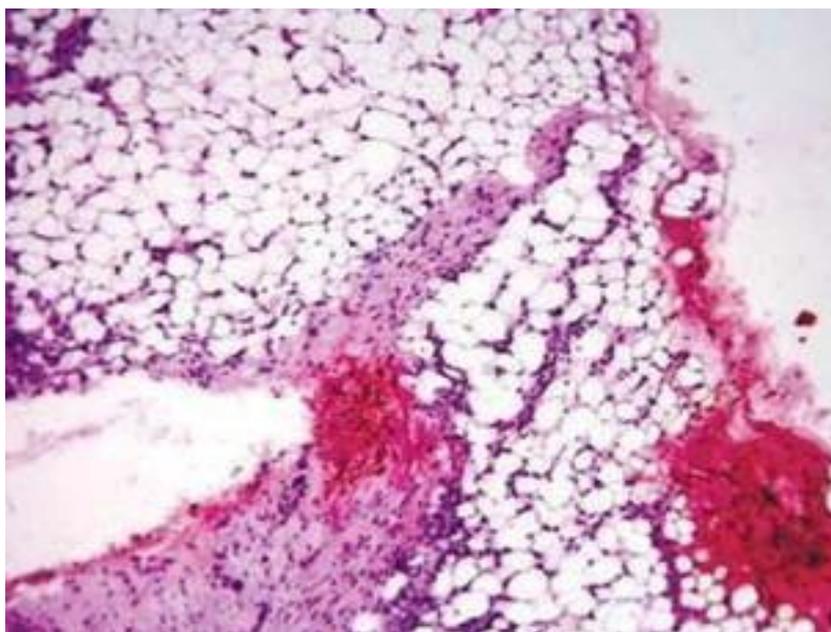


**Рисунок 5.4. - Воспалительные изменения в слое дермы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x100**



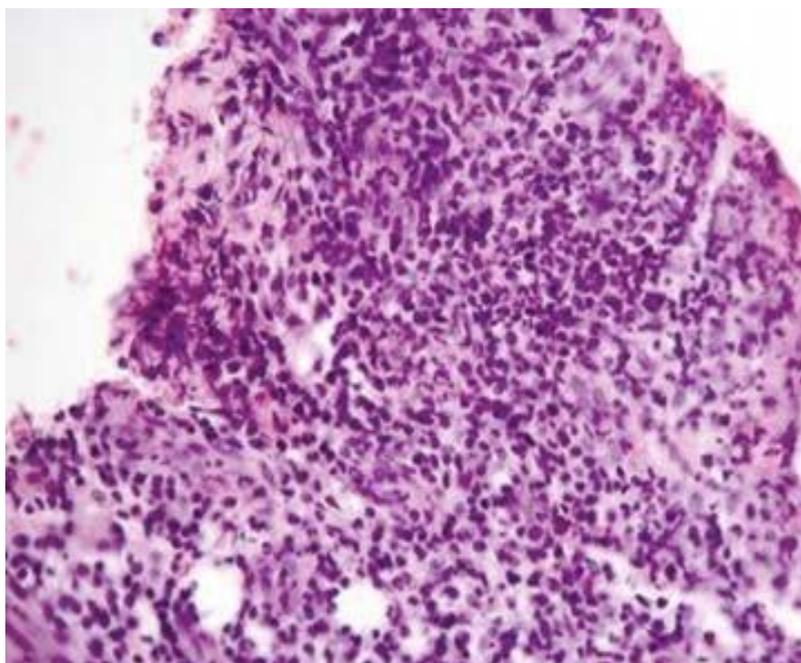
**Рисунок 5.5. - Глубина воспаления распространяется на область ПЖК. Воспалительные процессы в подкожно-жировой клетчатке. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x100**

У пациентов из группы III в комплексную терапию которых включался рекомбинантный интерлейкин человека, на 8-10 сутки гистологически определялись воспалительные изменения с наличием участков расплавленной ткани (рисунок 5.6).



**Рисунок 5.6. - Расплавленные ткани и инфильтрация лейкоцитами и фагами. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400**

Лечение продолжалось с применением локорегионарного введения ронколейкина, морфологически это отразилось в виде появления инфильтрации тканей лимфоцитами, а также неоангиогенезом (рисунок 5.7). Помимо этого, значительно возросло количество соединительнотканых волокон в ткани ран. Окончательное заживление происходило на сроке  $30,1 \pm 9,2$  суток. Данный показатель показывает ускоренное заживление ран по сравнению с группой сравнения II.



**Рисунок 5.7. - Регенеративные процессы: разрастание грануляций и инфильтрация лимфоцитами. Окраска гематоксилин-эозином.**

**Увеличение x400**

Было обнаружено, что включение в комплексную терапию рекомбинантного интерлейкина влияет на ускорение перехода из острого воспаления в фазе регенерации, сроки появления грануляций, уменьшает риск инфицирования ран.

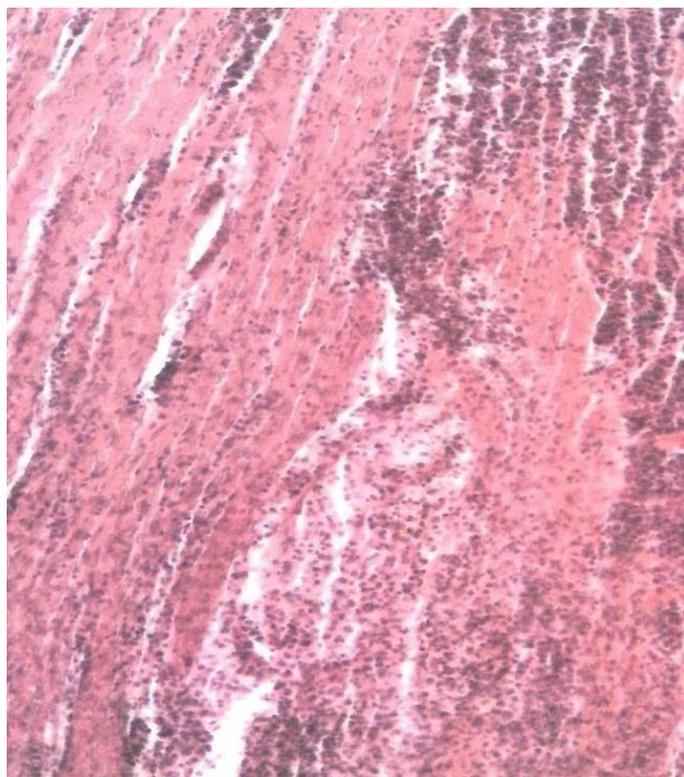
### **5.3. Гистологическая характеристика расщепленных кожных лоскутов**

При патогистологическом исследовании биоптатов расщепленного кожного лоскута, взятого в ходе аутодермопластики у больных с глубокими

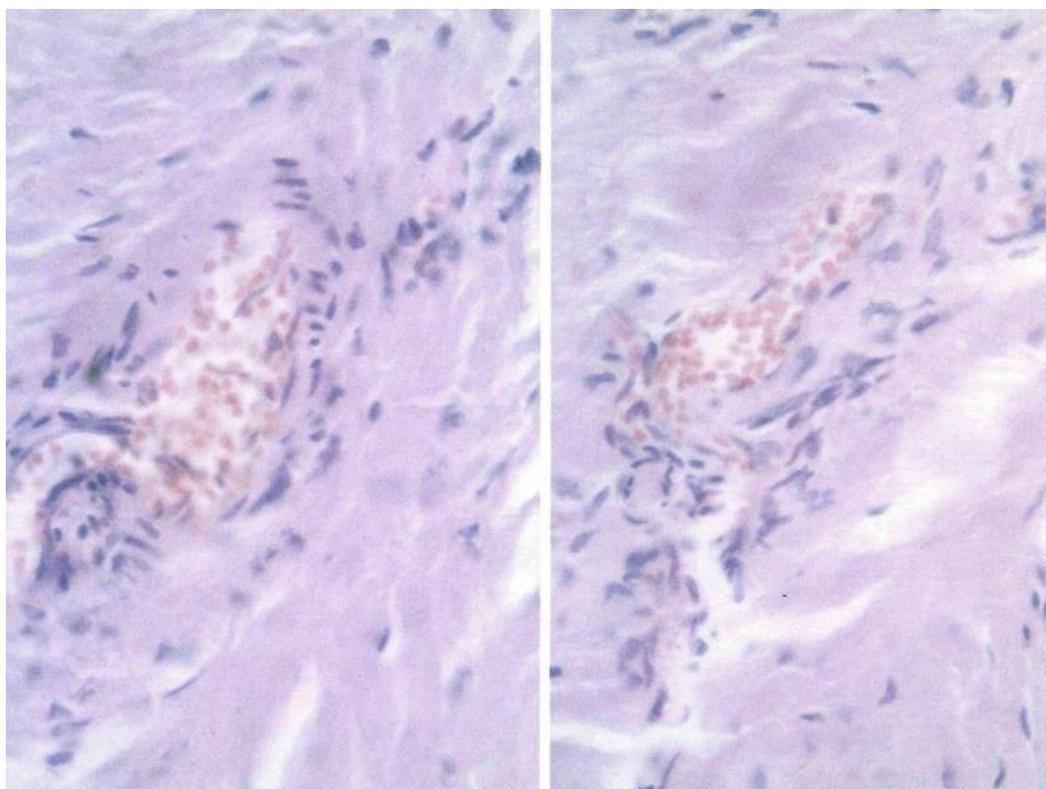
ожогами с дисплазией соединительной ткани средней степени тяжести, отмечается разная ориентированность коллагеновых волокон дермы, преобладает сглаженность сосочкового слоя дермы, а также слабая развитость аргирофильной сети (рисунок 5.8) [98]. При патогистологическом исследовании биоптатов кожи у больных с выраженной степенью дисплазии соединительной ткани (более 24 баллов по шкале Аббакумовой Л.Н., 2006) выявлено недоразвитие микроциркуляторной сети соединительной ткани, диспропорциональное строение соединительнотканых структур (рисунок 5.9), слабо развита аргирофильная сеть, отсутствие придатков кожи, атрофия эпидермиса, фиброз дермы (Таблица 5.2). Наблюдалось новообразование капилляров и более яркая морфологическая картина: выраженный полиморфный состав клеточного воспалительного инфильтрата (лимфоциты, макрофаги, гигантские многоядерные клетки, лейкоциты, гистиоциты) (рисунки 5.10 и 5.11).



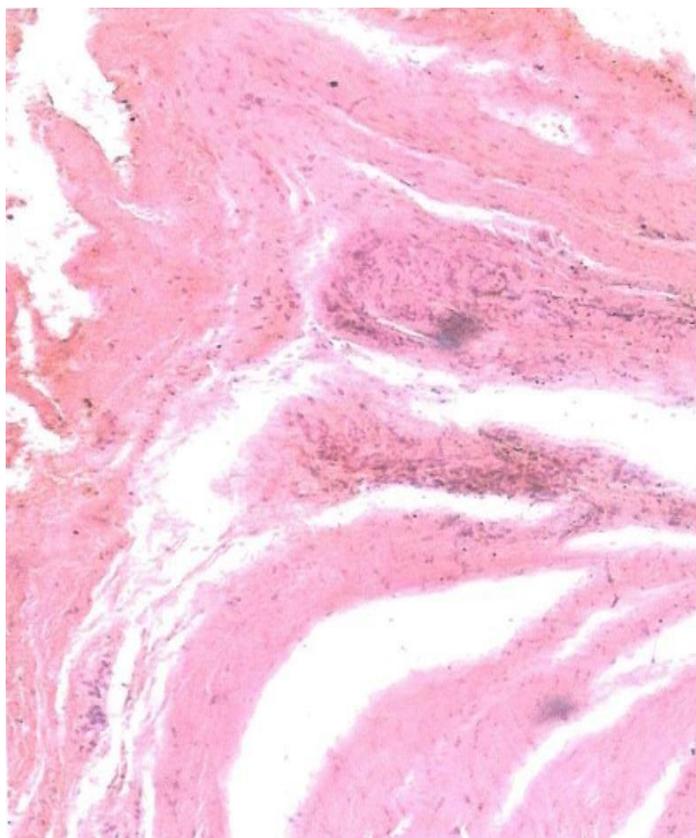
**Рисунок 5.8. - Дегенерация коллагеновых волокон, дезорганизация волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400**



**Рисунок 5.9. - Выраженная круглоклеточная инфильтрация слоя дермы с наличием дезорганизации соединительно-тканых волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400**



**Рисунок 5.10. - Неангиогенез. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x400**



**Рисунок 5.11. - Полиморфный состав клеточного воспалительного инфильтрата. Увеличение x400**

**Таблица 5.2. - Гистологические изменения кожи в зависимости от степени дисплазии**

Признак	ДСТ 1 степени (n=11)		ДСТ 2 степени (n=46)		ДСТ 3 степени (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Фиброз дермы	3	27,3	18	39,1	31	62,0
Дегенеративные изменения дермы	5	45,5	21	45,7	25	50,0
Неразвитая аргирофильная сеть	2	18,2	14	30,4	19	38,0
Нет дериватов кожи	2	18,2	9	19,6	13	26,0

Продолжение таблицы 5.2

Атрофия или отсутствие придатков кожи	6	54,5	21	45,7	26	52,0
Истончение или атрофия эпидермиса	5	45,5	16	34,8	24	48,0
Отсутствие или сглаженность сосочкового слоя	3	27,3	24	52,2	29	58,0
Разная направленность коллагеновых волокон	-	0	14	30,4	33	66,0
Слабо развита капиллярная сеть дермы	-	0	12	26,1	19	38,0

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сказать, что существует явная зависимость между степенью выраженности дисплазии соединительной ткани и гистологической картиной при ожогах.

#### **5.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани у пациентов с глубокими ожогами**

Важнейшим элементом процесса регенерации тканей организма человека является иммунная система. Она участвует не только в элиминации возбудителей и очищения раневых дефектов, но и в основных процессах заживления: делении новых клеток, а также их созревании. На данную систему могут влиять различные эндогенные и экзогенные факторы, к первым, в частности, относится и ДСТ. Поэтому, для улучшения качества лечения и

диагностики необходимо изучение иммунной системы и ее положений в системе гомеостаза, в том числе и при различных заболеваниях соединительной ткани.

Нами проводилась комплексная терапия с включением препарата Ронколейкин ожогов III степени у пациентов с ДСТ.

В схему лечения в период ожогового шока и токсинемии добавлялся курс препаратов рекомбинантного интерлейкина-2. Показатели иммунной системы определялись путем анализа периферической венозной крови (Таблица 5.3).

**Таблица 5.3. - Показатели иммунных сдвигов**

<b>Показатель, норма</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>	<b>*p</b>
CD3, % 50-80	64,6±8,3	72,4±5,6	0,029
CD4, % 33-50	38,5±7,8	42,4±4,7	0,026
CD8, % 16-39	19,1±6,0	22,4±6,8	0,031
CD19, % 20-25	12,9±2,8	17,2±3,54	0,034
CD16,56 (НК-клетки), % 6-20	27,4±2,3	18,5±1,34	0,001
Фагоцитирующие лимфоциты, % 60-80	40,4±4,8	61,3±6,54	0,001
Адгезия нейтрофилов	28,4±3,54	42,2±2,45	0,001
Иммуноглобулин А	1,7±0,28	1,7±0,45	0,690
Иммуноглобулин G	11,2±1,51	10,6±2,34	0,036
Иммуноглобулин М	1,5±0,39	1,3±0,29	0,048
ЦИК	1,0±0,65	0,55±0,23	0,032

Примечание: \*p – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Вилкоксона

Как видно из таблицы использование в лечении «Ронколейкина» улучшает показатели иммунной системы, что соответственно влияет на качество подготовки ран к аутодермопластике и улучшает приживление аутотрансплантатов. Исследование циркулирующих иммунных комплексов является надежным диагностическим инструментом, который отражает активность воспалительного процесса. Снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови происходит при сокращении количества инфекционных возбудителей. Снижение NK-клеток отражает уменьшение процесса эндотоксикоза в организме пациента.

## **ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КОМБУСТИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Особенности протекания SARS-CoV-2 и его частое развитие у пациентов хирургического профиля планового и экстренного порядка указывает на необходимость проведения сравнительных анализов длительности нахождения пациента в стационаре после проведенного оперативного лечения, как одним из наиболее важных критериев для прогнозирования летальности в период до и после начала пандемии с установлением необходимых расчетных показателей.

Пандемия, обусловленная распространением SARS-CoV-2, сделала вызов для системы здравоохранения абсолютно всех стран, потребовала особых подходов для оказания помощи при лечении данной инфекции, что проявило необходимость задействования множества специалистов из разных медицинских областей.

По оценкам, каждый год по всему миру в последующие 30 дней с проведенной операции умирает около 4,2 миллиона людей, при этом ведущую роль в статистике постоперационных в период до пандемии COVID-19 также составляла госпитальная пневмония, на которую приходилось от 15-50% всех осложнений.

На данный момент эта глобальная проблема требует всестороннего изучения. В частности, установления характерной патоморфологической при анализе аутопсийного материала как достоверного метода исследования в научном и практико-прикладном интересе, и, также, статистической обработки данных как за период до пандемии, так и после для прогнозирования тенденций.

Проведен анализ взаимосвязи между длительностью постоперационного периода и смертностью у больных с госпитальной пневмонией, характер осложнений. Изучены протоколы вскрытия, гистологические исследования, посмертные эпикризы 1032 пациентов, находившихся на стационарном лечении

за 2020-2022 год; 30 историй болезни пациентов с госпитальной пневмонией, находившихся на лечении в ожоговом отделении в 2020 году. Обработка данных производилась в программе STATISTICA 6.0, данные считались достоверными при  $p < 0,05$ .

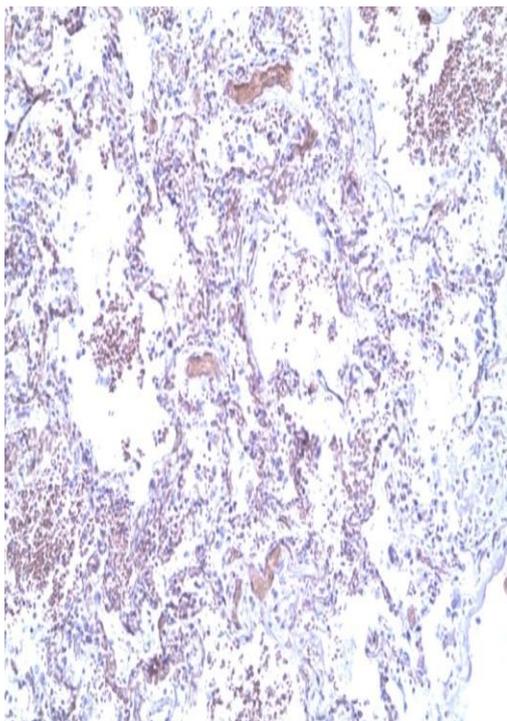
В 2018 году было проведено 1032 аутопсий, в результате анализа которых было найдено 207 человек, умерших в постоперационный период. Дополнительно к этому, выявили, что из этих 207 пациентов у 28 % обнаружена пневмония в различных проявлениях.

Был уточнен коэффициент корреляции между уровнем смертности и продолжительностью пребывания пациента в стационаре после вмешательства, который составил 0,995418074 с  $p < 0,05$ . Также получили линейное уравнение регрессии, применимое к обнаруженной закономерности, которое вывелось следующим образом:  $y = 2.914x - 1.2$ . «у» обозначает совокупность летальных исходов у пациентов с пневмонией в постоперационный период. «х» показывает сумму дней, в которые больной находился в стационаре после операции. Коэффициент «а» получился равным -1.2 и он указывает на прогнозируемый уровень у, в случае если «х» больше 0 и близко соответствует выборочным значениям. Был выведен коэффициент регрессии b, который составил 2.914. Этот показатель наиболее важен, поскольку он определяет, в зависимости от различной длительности постоперационного периода, ту среднюю величину изменения смертности. Данная формула позволяет сделать прогноз относительно выживаемости пациента после оперативного вмешательства на органах брюшной полости.

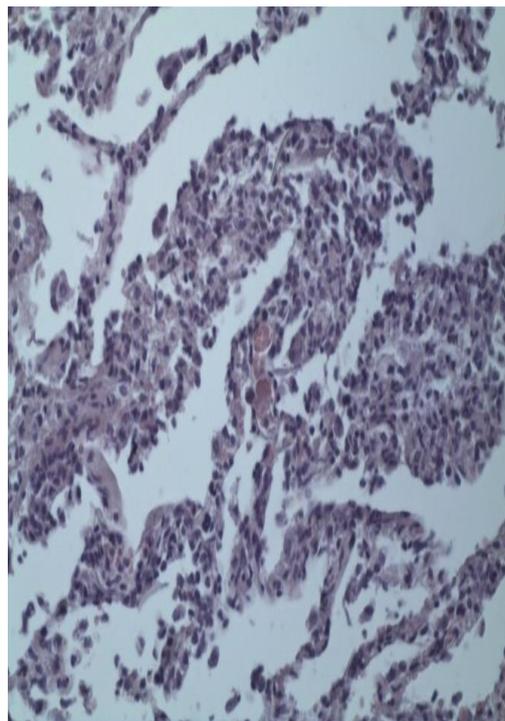
Также были исследованы осложнения пневмонии. Они наблюдались в 41,3% случаев с большим преобладанием абсцессов.

Наблюдалось изменение характера экссудата в динамике относительно длительности протекания пневмонии. Так, с 1 по 3 сутки отмечалось серозное отделяемое, с 4 по 7 дни - гнойное, при увеличении срока в отсутствие успешного купирования разгара пневмонии обнаруживали деструктивно-гангренозное воспаление. Гистологическая картина легких при COVID-19

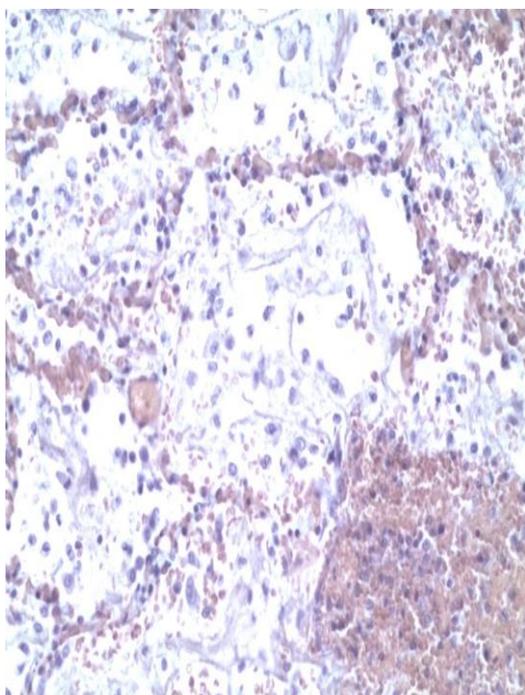
представлена на рисунках 5.12-5.15.



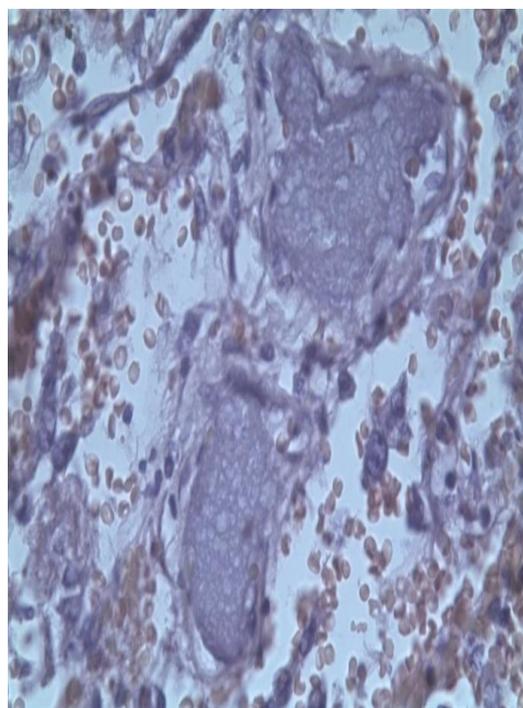
**Рисунок 5.12. - Кровоизлияние в легкие. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x200**



**Рисунок 5.13. - Утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x400**



**Рисунок 5.14. Серозная пневмония. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x400**



**Рисунок 5.15. - Микротромбы в легких. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 400**

Заражение пациентов COVID-19, которые поступают в экстренную хирургию после перенесения операции по поводу экстренного вмешательства, происходит либо в лечебном учреждении, либо они могут быть инфицированы еще до попадания в ЛПУ.

Для полноценного анализа постоперационного течения госпитальной пневмонии на фоне коронавирусной инфекции необходимо отметить, что характер терапии также имеет прямое влияние на изучаемую зависимость. Гормонотерапия, массивная антибиотикотерапия поддерживали жизнь таких пациентов и предотвращали возникновение осложнений. Кроме того, в некоторых случаях оксигенотерапия и ИВЛ очень благоприятно воздействовали на течение постоперационного срока у больных с COVID-19. При таких условиях пациенты могли находиться до месяца в условиях стационара с положительной динамикой лечения. Также необходимо отметить, что по причине высокой вероятности развития тромбоза при COVID-19 требуется применение антикоагулянтной терапии. Так, например, препарат «Ксарелто» показал себя с этой стороны весьма эффективно, особенно в ранние сроки, ввиду прямого ингибирования 10-ого активного фактора свёртывания крови, что играет центральную роль в предотвращении коагуляционного каскада.

Всё большее распространение приобретает проблема тяжёлых осложнений после ожогов. Ингаляционная травма – повреждение респираторной системы, вызванное вдыханием горячего воздуха, пара, дыма. В связи с массовым использованием полимеров возникает проблема при пожарах, суть которой заключается в интоксикации организма, в частности, дыхательной системы вредными веществами [55]. По статистике, именно осложнения дыхательной системы являются самыми частыми причинами смерти больных с ожогами. Сложные изменения респираторной системы перестраивают гомеостаз всего организма, переводят его совершенно на другой уровень насыщения тканей и органов кислородом.

Такие новые метаболические сдвиги заставляют приспосабливаться организм к изменённым условиям, осложняющим течение основного поражения.

Корреляции, возникающие при бытовых ожогах в органах респираторной системы, поддаются изучению более подробно и внятно в современных реалиях. Они расширяют диагностические возможности и позволяют врачам точнее назначить лечение для дальнейшего прогрессирования этих осложнений.

Исследование ДС после прекращения такого фактора действия среды, как горячий воздух, транспортировка в лечебные учреждения, госпитальный этап, выявило определённую закономерность особенностей развития осложнений.

Все эти изменения приводят к конкретным клиническим проявлениям в компенсаторно-изменённом организме. Вариабельность морфо-функциональных изменений дыхательной системы весьма разнообразна, что порой осложняет быстрый поиск верной тактики лечения.

Проведено изучение конкретных клинических случаев пациенток, перенесших ожоговую травму (действие крайних температур, отравление химическими веществами). В основу работы лёг комплекс Осьминкина В. А. Наибольшее внимание уделялось изменениям респираторной системы. Фиксировали сведения, влияющие на течение основного заболевания: возраст, температура воздуха, состояние пострадавшего, сопутствующие заболевания, показатели лабораторных данных и др. Были проведены специальные виды диагностики (определение газового состава крови, исследование мочи, полный анализ крови, бронхоскопия, рентгенография лёгких, определение группы крови для последующих проведённых трансфузий). Целенаправленно исследовали показатели изменения дыхательной системы.

При действии высоких температур выявляется комплекс Осьминкина (патоморфологические признаки ДС):

- Просвет трахеи свободен;
- Просвет бронхиального дерева свободен;

- В просветах наблюдаются следы содержимого.

Подтверждением этому является проведённый всесторонний анализ конкретных клинических случаев ожоговой травмы. Клиническая картина повреждений и морфофункциональных изменений особенно изучена со стороны осложнений дыхательной системы. Признаки Осьминкина сохранялись в течение длительного времени. Это доказывает доминирование морфологических критериев адаптации.

Клинические примеры.

Пациентка Р. – загорелась одежда от газовой плиты. Пострадавшая доставлена в сознании, общее состояние тяжёлое. Перенесла ОРВИ, что, возможно, является дополнительным отягчающим фактором. На момент поступления ЧДД равнялись 26 в минуту, что является повышенным значением по сравнению с нормой.

Локальный статус: на лице, спине, верхних и нижних конечностях ожоговые раны с обрывками эпидермиса. На руках и голенях струп белого цвета. На лице помимо струпа белого цвета наблюдался отёк.

Основными жалобами были боли в ранах.

Основной диагноз: ожог пламенем III-AB степени лица, спины, верхних и нижних конечностей с поражением 50-55%. III-Б степень выражена на 40%; термоингаляционная травма (под вопросом); шок 2-3 степени [107].

На основании полученных данных пациентку госпитализировали в реанимационное отделение.

Осложнения дыхательной системы у пациентки Р. характеризуются появлением в процессе лечения на базе БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» отёка лёгких. Для купирования проводилась процедура экстракорпоральной непрерывной почечно-заместительной терапии. Тип процедуры: CVVHDF. На аппарате prismaflex проведён сосудистый доступ (Niagara 12Fr, внутренняя яремная вена справа). Процедура была достаточно эффективна, так как после наблюдалась положительная динамика и уменьшение отёков.

Рентгенография грудной клетки доказывает появление комплекса

Осьминкина при ожогах. По рентгенограмме ОКГ в прямой проекции: костный остов не изменён; легочные поля прозрачные, без очаговых и инфильтративных теней; легочный рисунок усилен за счёт сосудистого компонента (вены), деформирован утолщёнными стенками бронхов; корни лёгких малоструктурны; диафрагма по VI ребру, с ровными чёткими контурами; боковые синусы свободны. В заключении указан деформирующий бронхит.

Бронхоскопия даёт более полную картину комплекса Осьминкина у пациентки Р.: слизистая носоглотки гиперемирована, отёчна; голосовые складки без особенностей; просвет трахеи свободный; слизистая трахеи и бифуркации гиперемирована; карина острая, пульсаторно и дыхательно подвижна; просвет бронхиального дерева свободен, доступны осмотру бронхи I-V порядка; в просвете бронхиального дерева незначительное количество катарально-гнойного секрета. Была выполнена санация ТБД. В заключении указан двусторонний диффузный катарально-гнойный бронхит I степени активности.

По анализам крови: эритроциты были ниже нормы ( $2,99 \cdot 10^{12}/л$ ), также как и гемоглобин (85 г/л).  $PCO_2$  - в норме (50,2 мм рт ст), в отличие от  $pO_2$  (35,5 мм рт ст) и  $SaO_2$  (60,4%),  $HCO_3$  (18,8). Нормы: эритроциты ( $3,8-5,7 \cdot 10^{12}/л$ ), гемоглобин (117-160 г/л),  $PCO_2$  (46-58 мм рт ст),  $pO_2$  (37-42 мм рт ст),  $SaO_2$  (70-76%),  $HCO_3$  (22-26).

Из-за нехватки эритроцитов, то есть из-за возникшей анемии, и из-за дефектов факторов свёртывания крови, больной Р. 3 раза проводили гемотрансфузию. Наименования компонентов донорской крови: эритроцитарная взвесь, фактор свёртывания - тромбопластин. Все гемотрансфузии прошли без осложнений. Сниженное количество эритроцитов ведёт к снижению количества гемоглобина, а, следовательно, и транспортируемого кислорода в крови. Эти факторы способны дополнительно сказаться отрицательно на дыхательной системе.

Пациентка А. курила долгое время жизни. Тяжело переносила смерть мужа от рака, испытывала тяжелейший стресс. На кухне при зажигании

сигареты случился пожар. Загорелся пластик, источающий вредные полимерные соединения. Возможно, случай можно рассматривать, как попытка суицида (пожар был небольшой по площади, но А. не предприняла какие-либо меры). На момент поступления пациентка уже не могла самостоятельно дышать.

Локальный статус: на лице, кистях гиперемия кожи. Местами нет эпидермиса. Дно ран бледно-розового, красного цвета.

Пациентка не была доступна для контакта.

Основной диагноз: ожог пламенем II-III-A степени лица, шеи, кистей (7%), ингаляционная травма средней степени, ожоговый шок 2-3 степени.

На основании полученных данных пациентку госпитализировали в реанимационное отделение.

В течение лечения развилась дыхательная недостаточность. Больную перевели на искусственную вентиляцию лёгких в режиме SIMV через эндотрахеальную трубку. На аппарате ЧДД составляло 12 в минуту. Хрипов нет. Дыхание в лёгких везикулярное, ослаблено в нижних отделах. На следующий день наблюдается жёсткое дыхание, но проводится во все отделы.

Для проведения почечно-заместительной терапии проводилась катетеризация магистрального венозного сосуда.

Рентгенография грудной клетки доказывает появление комплекса Осьминкина при ожогах. По рентгенограмме ОКГ в прямой проекции: легочные поля прозрачные, легочной рисунок усилен за счёт венозного компонента, корни лёгких не расширены. Диафрагма справа на уровне V ребра. Сердце не расширено. Аорта без особенностей. Костный остов не расширен. В заключении указан венозный застой первой степени.

В связи с осложнениями дыхательной системы больной проводили бронхоскопию. Всё пространство бронхов занимали “чёрные комки”. Заключение: выраженный химический ожог бронхиального дерева.

Количество лейкоцитов постепенно увеличивалось в крови (до  $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Повышено количество сегментоядерных нейтрофилов (86%), а

лимфоцитов, наоборот, снижено (7%). В последние дни повысилось содержание мочевины (16,9 ммоль/л), креатинина (203,4 мкмоль/л), К (6,05 ммоль/л), Na (145,5 ммоль/л). Альбумины (22,6 г/л) и глобулины (15,4 г/л) ниже нормы. В состав общего билирубина входил только непрямой (5,6 мкмоль/л). Фибриноген повышен (6,08 г/л), как и АЧТВ (56,2 сек.). Эритроциты были ниже нормы ( $3,4 \cdot 10^{12}/л$ ), также как и гемоглобин (105 г/л) с гематокритом (34,5)  $PCO_2$  - в норме (38,8 мм рт ст), в отличие от  $pO_2$  (43,6 мм рт ст) и  $SaO_2$  (69,8%),  $HCO_3^-$  - выше нормы (27,6). Нормы: лейкоциты ( $4,0-8,0 \cdot 10^9/л$ ), сегментоядерные нейтрофилы (45-65%), лимфоциты (19-37%), мочевина (4,0-8,0 ммоль/л), креатинин (44,2-116 мкмоль/л), К (3,5-5,5 ммоль/л), альбумины (35-51 г/л), глобулины (30-32 г/л), билирубин общий (8,0-20, мкмоль/л), фибриноген (1,8-3,5 г/л), АЧТВ (30-42 сек.), эритроциты ( $3,8-5,7 \cdot 10^{12}/л$ ), гемоглобин (117-160 г/л), гематокрит (35-55),  $PCO_2$  (46-58 мм рт ст),  $pO_2$  (37-42 мм рт ст),  $SaO_2$  (70-76%),  $HCO_3^-$  (22-26).

Описан клинический случай ожоговой травмы дыхательных путей, лица на фоне COVID-19.

У пациентки А. постепенно развивалось воспаление из-за термоингаляционной травмы и ожога дыхательных путей, иммунные защиты организма работали до полного истощения, естественная система дезинтоксикации была не эффективна. Поэтому в крови найдено повышенное количество мочевины, креатинина. Показатели, по которым оцениваются КЩС, также несут в себе отрицательную динамику процесса.

Моча становится бурого цвета и повышенной мутности, что тоже является диагностически плохим признаком.

Из-за нехватки эритроцитов, то есть из-за возникшей анемии, и из-за дефектов факторов свёртывания крови, больной А. 9 раз проводили гемотрансфузию. Наименования компонентов донорской крови: свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса. Все гемотрансфузии прошли без осложнений. Сниженное количество эритроцитов ведёт к снижению количества гемоглобина, а, следовательно, и транспортируемого

кислорода в крови. Эти факторы способны дополнительно сказаться отрицательно на дыхательной системе.

Прогрессивное ухудшение состояния пациентки происходило на протяжении 13 дней нахождения в отделении реанимации. Причина смерти - сердечная недостаточность (асистолия).

Заключительный клинический диагноз: ожог пламенем I-II-III-A степени лица, шеи, кистей (7%), ингаляционная травма тяжёлой степени тяжести, отравление продуктами горения, ожоговая болезнь в стадии септикотоксемии, полиорганная недостаточность.

Выписка из “Акта судебно-гистологического исследования” подтверждает наличие осложнений дыхательной системы при термоингаляционной травме и наличие комплекса Осьминкина.

По данным гистологии выявлены следующие изменения бронхо-легочной системы: в лёгких эпителиальный пласт десквамирован, стенки утолщены за счёт лейкоцитарной инфильтрации, патологический процесс распространяется на окружающую паренхиму, межальвеолярные перегородки инфильтрированы лейкоцитами, очаговая везикулярная эмфизема, спазм артерий; в надгортаннике слизистая оболочка представлена фрагментарно, рассеянная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек, спазм артерий, не равномерное кровенаполнение сосудов; в трахее рассеянная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация подслизистой оболочки, спазм артерий, не равномерное кровенаполнение сосудов. Изменения в кожном покрове: эпидермис представлен в виде гомогенной полосы, контуры эпидермальных клеток размыты, ядра не контурируются, коллагеновые волокна не гомогенизированы, бесструктурны; спазм артерий, не равномерное кровенаполнение сосудов, стазы, лейкостазы в просветах единичных сосудов.

«Судебно-гистологический диагноз: ожог кожи с репаративными проявлениями; мелкоочаговая бронхопневмония; трахеит; эпиглотит; нарушения кровообращения: преимущественно неравномерное кровенаполнение органов, повышенная проницаемость сосудистых стенок».

Судебно-медицинский диагноз совпадает с судебно-гистологическим исследованием, особо следует обратить внимание на развитие у пациентки А. мелкоочаговой бронхопневмонии, гнойного трахеита с повреждением хрящей, гнойный эпиглотит. Септикотоксемия - осложнение. Итак, признаки Осьминкина приобрели гнойную морфологию вследствие данного осложнения.

Следовательно, при ожоге наблюдается ингаляционная травма, которая характеризуется комплексом изменений в ДС. Это можно использовать в клинической практике для более расширенной диагностики основного заболевания. По мере нахождения пациента в ожоговом отделении наблюдалась стойкая динамика, характеризующая появившуюся патологию респираторной системы.

В случае пациентки Р. развился благоприятный исход заболевания, поэтому она была выписана из стационара ожогового отделения. Организм пришел к относительным гомеостатическим константам. Это же относится и к ДС. Ингаляционная травма пациентки А., наоборот, являлась основной причиной, приведшей к летальному исходу.

Трансформация процессов, происходящих в ДС, заметна на конкретных примерах, рассмотренном нами. Так, состояние пациентки Р. было тяжёлым при поступлении, затем ситуация ухудшалась. Приходилось проводить гемотрансфузии и почечно-заместительную терапию. Организм в целом страдал, и, в особенности, респираторная система. Ингаляционная травма подтверждается. Информация заносится в основной диагноз. Лечение направлено также на осложнения ДС. Состояние пациентки А. было также тяжёлым при поступлении, в последствии с каждым днем наблюдалась отрицательная динамика. Приходилось проводить гемотрансфузии и почечно-заместительную терапию. Организм в целом страдал, и, в особенности, респираторная система. Ингаляционная травма подтверждается. Произошел летальный исход, главной причиной которого стала тяжелая ингаляционная травма.

Нам удалось выявить и охарактеризовать морфологические изменения

дыхательной системы после бытовых ожогов при осуществляемом наблюдении за пациентом в условиях стационара для дальнейшего их применения в клинической практике. В теории изученный комплекс Осьминкина (Осьминкина-признаки) установлен в ДС пациенток в экстремальной ситуации, в частности, при действии высоких температур. Не стоит забывать, что диагностические возможности Осьминкина-признаков не заканчиваются только на области ожогов. Их можно применять при поражении организма в условиях других экстремальных ситуаций (например, переохлаждение).

## ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дисплазия соединительной ткани является проблемой 21 века. Этому посвящены конференции, пленумы, съезды хирургов, комбустиологов, травматологов, терапевтов. Особую актуальность эта проблема приобретает при лечении раневых процессов при гнойных и отечных ранах, аутодермопластике, а также при лечении раневых процессов различной этиологии [25, 69].

При сочетании дисплазии с другой коморбидной патологией, сахарный диабет, COVID-19 и др. еще более усугубляется состояние гнойных и ожоговых ран при лечении и дальнейшей реабилитации. В нашем исследовании мы выявили, что маркеры дисплазии соединительной ткани встречаются почти у половины больных с ожоговыми ранами. В связи с этим создаются трудности заживления ран первичным и вторичным натяжением, а также при выполнении пластики собственными тканями. Падение скорости регенерации в зоне ожога во многом связано с неадекватным лечением [17, 36, 147, 154]. Возможно прогрессирование поверхностных ожогов в глубокие как результат нерациональной, отсроченной методики выведения из шокового состояния и восстановления микроциркуляторного русла. Ошибки в проведении лечения непосредственно в зоне ожога же связаны с формированием гнойного процесса в ране и иммуносупрессии организма, которые в дальнейшем также будут влиять на увеличение глубины поражения [18, 59, 128]. В своем исходе это приводит к расширению зоны, которой необходимо проведение аутопластики [19, 142]. Заживление крупных ожогов IIIA степени замедляется, если кроме них присутствуют также и глубокие ожоги, сильно утяжеляющие течение ожоговой болезни [20, 96]. Риски, связанные с генерализацией инфекции значимо повышаются, а как следствие усугубляются прогноз и ухудшаются результаты лечения [21, 99, 122].

В большинстве случаев наступает нагноение ран, появляется особо вирулентная бактериальная флора, которая не поддается лечению современными антибиотиками. Также отмечаются токсические и

иммунологические последствия применения антибиотиков в виде тяжелой иммунологической недостаточности. В некоторых при обширных гнойных процессах наблюдаются осложнения в виде сепсиса и полиорганной недостаточности с последующей генерализацией инфекции. Количество пациентов с этой патологией ежегодно увеличивается, огромную роль играют наследственность, сопутствующая патология. Особенно опасно проявление кардиологических симптомов дисплазии соединительной ткани, что может привести к внезапной смерти. Только сейчас мы понимаем, что пациенты с дисплазией соединительной ткани не могут быть большими спортсменами, хирургами, космонавтами, шахтерами, то есть иметь специальности с большими психоэмоциональными и физическими нагрузками [29, 76, 94].

Дети, подростки должны обстоятельно обследоваться прежде, чем идти в большой спорт, либо при выборе специальности [61, 63, 80]. Эта проблема должна широко освещаться в печати, на телеканалах, в лекциях со школьниками, родителями, студентами, врачами и медицинским персоналом. Важно знание дисплазии соединительной ткани для врачей всех специальностей: педиатров, терапевтов, хирургов, гинекологов, травматологов, косметологов, аллергологов, кардиологов, эндокринологов, врачей семейной практики и первичного звена. Важность этой проблемы освещены учеными и врачами Удмуртии и России. В связи с этим ведутся поиски новых методов лечения для проведения детоксикации и иммунокоррекции. Удачным является отечественный препарат ронколейкин – иммуномодулятор высокого уровня [57].

В проведенных нами экспериментах получены результаты, указывающие на антимикробную активность в отношении клебсиеллы патогенной флоры, часто встречающаяся в раневых процессах при ожоговых ранах. В эксперименте на животных – белых беспородных крысах – выявлен эффект при построении модели гнойной раны в отношении золотистого стафилококка, где отмечается уменьшение воспалительного процесса, отека, некроза при применении для местного лечения препарата ронколейкин [37].

Бактериологическое исследование направлено на изучение характера действия Ронколейкина на грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Получение суточных культур микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* путем посева на питательные среды (мясопептонный агар МПА). Из суточных культур (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) готовили микробную взвесь по стандарту мутности 10 ЕД. Из микробной взвеси по методу Коха готовили десятикратные разведения. Метод Коха заключается в приготовлении ряда разведений в стерильном 0,9% NaCl. Таким образом, получали десятикратное разведение микробной взвеси  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ . Последнее разведение  $10^{-4}$  – это рабочее разведение.

1 мл рабочего разведения ( $10^{-4}$ ) смешивали с 1 мл Ронколейкина, разведенного 1:10 физиологическим раствором (0,9% NaCl) и оставляли на 24 часа. Смесь рабочего разведения и Ронколейкина в объеме 0,1 мл помещали на питательную среду.

В качестве контроля использовали микробную взвесь в разведении  $10^{-4}$ .

Результаты эксперимента показали, что Ронколейкин обладает антибактериальным эффектом лишь по отношению к *Klebsiella pneumoniae*, так как характерного роста не было выявлено. К двум другим культурам: *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis* Ронколейкин проявил меньшее антимикробное действие.

Определение бактериостатического действия раствора ронколейкина, применяемого в комплексной системе лечебных мероприятий у хирургических больных, проводили на здоровых лабораторных белых крысах обоего пола живой массы 200-220г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Гнойная рана моделировалась крысам под наркозом в стерильных условиях по методу П.И. Толстых с последующей инъекцией *Escherichia coli*

АТСС 25922. Для опыта было сформировано 2 группы крыс по 5 голов каждой. Перевязки ран в обеих группах осуществлялись ежедневно. Первой опытной группе крыс рану санировали раствором «Ронколейкина», а второй опытной группе крыс - физиологическим раствором 0,9%. Осуществлялся забор тканей для гистологического исследования.

Во всех группах микробная флора ран на день начала лечения составляла в среднем  $13,6 \pm 1,56 \times 10^7$  КОЕ/г, в последующем наблюдалась тенденция к снижению. На 10-е сутки микробная обсемененность ран 1-ой группы составила  $1,5 \pm 0,36 \times 10^4$  КОЕ/г, а 2-ой -  $9,3 \pm 1,12 \times 10^4$  КОЕ/г, что свидетельствует о высокой противомикробной активности раствора «Ронколейкин».

В обеих группах к 1-ому дню моделирования гнойной раны отмечалось обильное гнойно-некротическое отделяемое с множеством неактивных лейкоцитов, инфильтрация окружающих тканей лейкоцитами и фагами, дилатация микроциркуляторного русла, отечность глубоких слоев дермы.

На 10 сутки в группе №1 отмечается наличие эпителиального вала на краях раны. Грануляции инфильтрированы и отграничены от здоровой ткани. Во всех препаратах тканей животных опытной группы грануляции были покрыты эпителиальной тканью и дермой. На микропрепаратах тканей ран лабораторных крыс из группы отмечалась хорошая эпителизация дефекта, при этом инфильтрированность верхних слоев дермы еще присутствовала. Регенерат структурен и обильно кровоснабжен вновь образованными сосудами.

На микропрепаратах животных группы сравнения №2 на 10 сутки поверхность раны выстилает гнойный струп, под которым находятся инфильтрированные лейкоцитами грануляции, покрытые фибрином, без признаков эпителизации. Помимо этого, в грануляционную ткань активно прорастают новые сосуды. Виден отек глубоких слоев дермы.

Полученные в ходе исследования данные показали, что раствор препарата «Ронколейкин» обладает бактериостатическим действием особенно в отношении *Escherichia coli*, что указывает на возможность его использования в

комплексной терапии гнойных ран. Полученные нами результаты микробиологических и гистологических исследований гнойных ран свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте, ускорении раневого процесса при санации ран разработанным раствором «Ронколейкин».

Ранее в исследованиях А.А. Акимова были доказаны антимикробная активность ронколейкина по отношению к патогенной микрофлоре, кишечной палочке и золотистому стафилококку. В проведенных нами экспериментах получены результаты, указывающие на антимикробную активность в отношении клебсиеллы патогенной флоры, часто встречающаяся в раневых процессах при ожоговых ранах. В эксперименте на животных – белых беспородных крысах – выявлен эффект при построении модели гнойной раны в отношении золотистого стафилококка, где отмечается уменьшение воспалительного процесса, отека, некроза при применении для местного лечения препарата ронколейкин. Полученные данные позволяют применять ронколейкин для местного лечения гнойных и ожоговых ран.

50 пациентам из контрольной группы I (без признаков дисплазии соединительной ткани) в сумме выполнено 53 операции по пересадке собственной кожи, при этом размер перекрываемого дефекта различался. Из 50 пациентов у 45 (90%) для закрытия раны потребовалась единичная аутодермопластика. В 5 (10%) случаях выполнялась повторная операция. Площадь ожогов III степени у пациентов с повторным вмешательством было  $9,2 \pm 1,3\%$ . В одном случае произошел лизис аутотрансплантата кожи. Операции в среднем проводились на  $14,7 \pm 5,1$  сутки после поступления и  $23,4 \pm 7,6$  сутки после момента травмы.

Отмечен только частичный лизис кожных лоскутов в подгруппе с дефектами свыше 5% от площади тела при 3-х (5,6%) операциях. Пребывание в лечебном учреждении составило  $26 \pm 11,8$  дней.

Лечение назначалось в рамках действующих стандартов в отрасли медицины. 78 аутодермопластик. 41 (70,1%) пациентам единичной манипуляции было достаточно для заживления и восстановления кожи. Еще

для 17 (30,0%) больных выполнялись повторные аутодермопластики: из них 2 операции потребовались 14 (24,5%) больным, 3 – для 3 (5,5%). От момента начала лечения в данной группе пересадка собственной кожи выполнялась на  $20,3 \pm 9,4$  день после поступления и  $27,8 \pm 9,5$  сутки после травмы.

В исследуемой группе для заживления дефектов в среднем уходило  $17, \pm 12,5$  дней. Общая продолжительность лечения в комбустиологическом отделении была равной  $38,1 \pm 16,0$  дням. Осложнения в виде расплавления пересаженной кожи встречались в 9 (11,5%) случаях. В дополнение к этому, в подгруппе с ограниченными ожогами это осложнение происходило в 10% случаев, что меньше, чем в подгруппе с ожогами от 5 до 10% поверхности тела.

Группа III характеризовалась наличием у пациентов признаков дисплазии соединительной ткани, однако, в комплексную терапию которых мы включили схему применения препарата ронколейкин.

В группу входило 50 человек, и у всех, при проведении аутодермопластики, положительного эффекта удалось добиться однократной операцией. В среднем, подготовка пациента к аутодермопластике занимала  $18,1 \pm 5,0$  дней от травматизации. В случае отсчета от момента госпитализации этот срок был  $16,6 \pm 5,1$  дней.

Время от момента проведения аутодермопластики до восстановления целостности эпидермиса было  $13,9 \pm 4,9$  дней. В подгруппе с ограниченной поверхностью ожогов период заживления занял  $13 \pm 5,4$  дней, в среднем это на 3,5 дня короче в сравнении с подгруппой, где у пациентов ожог занимал от 5 до 10% поверхности тела, при статистической достоверности различий. Срок госпитализации насчитывал  $30,5 \pm 9,6$  дней. Закономерно, при меньшей площади ожогов в 0,5-5% лечение достоверно занимало меньшие сроки, а именно  $27,8 \pm 9,6$  дней. В группе с ожоговыми ранами 5-10% данный показатель оказался равен  $38,5 \pm 3,5$  дням. Некрозов пересаженных лоскутов не встречалось.

При сравнении результатов лечения в 3-х группах отмечена более высокая частота осложнений в II группе по сравнению с остальными: лизис трансплантатов кожи наступил в 9 случаях, при одном в контрольной группе и

отсутствии данного осложнения в основной.

В группе сравнения 17 (30,0%) пациентам из 57 выполнялись повторные вмешательства по пересадке собственной кожи. В это время потребность в повторных операциях в контрольной группе была ниже, насчитывая всего 10%. В дополнение к этому, в группе пациентов, получающих терапию ронколейкином, необходимость в этапных пересадках кожи вовсе отсутствовала.

У пациентов, получающих цитокинотерапию в подгруппе с ограниченными ожогами на 12 дней, сокращался срок подготовки к вмешательству в сравнении с аналогичной подгруппой группы сравнения II, отсчитывая от момента травмы. С начала госпитализации до аутодермопластики в основной группе основной группе до 5% п.т. проходило  $14,8 \pm 4,5$  дней. Аналогично, этот период занимал больше времени в соответствующей подгруппе II группы, насчитывая  $19,7 \pm 10,1$  суток. Средний срок восстановления кожного покрова после оперативного лечения у пациентов, в лечение которых был включен ронколейкин, был меньше на четверо суток, в сравнении с пациентами, получавшими стандартное лечение и имевшими дисплазию соединительной ткани. Лечение пациентов из группы сравнения достоверно занимало больше времени. Так, в среднем он был равен  $38,1 \pm 16,0$  суткам. В основной группе длительность лечения в комбустиологическом отделении составляло  $30,5 \pm 9,6$  дней.

Полученные нами в ходе исследования данные, свидетельствуют о том, что дисплазия соединительной ткани действительно утягощает течение раневого процесса, увеличивает риски осложнений при проведении оперативного лечения. Предложенная схема применения ронколейкина подходит для компенсации проявлений дисплазии при лечении глубоких ожогов. Благоприятно сказывается на снижении сроков лечения в стационаре, ускорению подготовки к аутодермопластике, снижает риски лизиса кожных лоскутов и потребность в повторных операциях.

У пациентов из III и II группы на протяжении лечения были взяты

биопсийные материалы кожи в области ожоговых ран, проведена их гистологическая оценка.

Глубокие ожоги III степени у пациентов группы сравнения имели тенденцию к удлинению процесса регенерации, а также склонны были образовывать в исходе грубую рубцовую ткань. Помимо этого, закрытие раневых дефектов занимало большие сроки, а именно от 27 ( $37,5 \pm 19,2$ ) до 56 дней, отмечено, что удлинение процесса заживления сочеталось с инфицированием.

У пациентов из группы III в комплексную терапию которых включался рекомбинантный интерлейкин человека, на 8-10 сутки гистологически определялись воспалительные изменения с наличием участков расплавленной ткани. Лечение продолжалось с применением локорегионарного введения ронколейкина, морфологически это отразилось в виде появления инфильтрации тканей лимфоцитами, а также неоангиогенезом. Помимо этого, значительно возросло количество соединительнотканых волокон в ткани ран. Окончательное заживление происходило на сроке  $30,1 \pm 9,2$  суток. Данный показатель показывает ускоренное заживление ран по сравнению с группой сравнения II.

Было обнаружено, что включение в комплексную терапию рекомбинантного интерлейкина влияет на ускорение перехода из острого воспаления в фазе регенерации, сроки появления грануляций, уменьшает риск инфицирования ран.

Важнейшим элементом процесса регенерации тканей организма человека является иммунная система. Она участвует не только в элиминации возбудителей и очищения раневых дефектов, но и в основных процессах заживления: делении новых клеток, а также их созревании. На данную систему могут влиять различные эндогенные и экзогенные факторы, к первым, в частности, относится и дисплазия соединительной ткани. Поэтому, для улучшения качества лечения и диагностики необходимо изучение иммунной системы и ее положения в системе гомеостаза, в том числе и при различных

заболеваниях соединительной ткани [108]. Многие фазы врожденного и приобретенного иммунитета нарушаются под влиянием тяжелой ожоговой болезни, что подтверждается многими научными работами [22, 75]. Вторичный иммунодефицит при ожоговой болезни в первую очередь формируется в результате угнетения Т-клеточного иммунитета, как следствие повышаются риски местного инфицирования и сепсиса. В таких условиях выявляется необходимость в применении иммуномодулирующих лекарственных средств [14, 23, 39]. Дифференцировка, пролиферация клеток соединительной ткани и эпидермиса также регулируются иммунной системой [13, 24, 151].

Подводя итоги в оценке иммунодефицита у больных с наличием признаков дисплазии соединительной ткани, можно сказать, что проявлениями данного состояния будут являться воспалительные заболевания дыхательных путей, мочевыделительной системы, кожных покровов, которые имеют тенденцию к хронизации процесса и рецидивирующему течению. Маркерами наличия и нарушений в соединительной ткани и характера их проявлений у конкретного больного могут являться Антигены HLA I и II классов. Несмотря на то, что авторы имеют представление о характере изменений в иммунной системе при дисплазии соединительной ткани, отсутствует четкое представление о звеньях формирования этих отклонений. [145, 146, 160, 161].

Основным препятствием для проведения массового обследования населения на предмет наличия дисплазии соединительной ткани с применением лабораторных методик встает экономическая целесообразность. В связи с этим, в настоящее время, применяются данные анамнеза и физикального обследования. При правильном проведении осмотра пациента полученных данных, как правило, достаточно чтобы определиться с наличием проявлений дисплазии соединительной ткани, а также разработать план лечения и реабилитации [70, 97, 148].

Нами проводилась комплексная терапия с включением препарата Ронколейкин ожогов III степени у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

В схему лечения в период ожогового шока и токсинемии добавлялся курс препаратов рекомбинантного интерлейкина-2. Показатели иммунной системы определялись путем анализа периферической венозной крови [53, 93].

На практике мы видим, что отражение повреждения звеньев иммунного процесса находит в нагноении ран, появляется особо вирулентная бактериальная флора, которая не поддается лечению современными антибиотиками. Также отмечаются токсические и иммунологические последствия применения антибиотиков в виде тяжелой иммунологической недостаточности. В некоторых при обширных гнойных процессах наблюдаются осложнения в виде сепсиса и полиорганной недостаточности с последующей генерализацией инфекции.

Анализ качества жизни производился по результатам опросника SF-36. Наблюдение за данным показателем выполнялось на момент поступления, во время стационарного лечения и при последующем восстановительном лечении.

Показатели качества жизни измеренные в течение нескольких суток от госпитализации в специализированное отделение отличались низкими значениями по всем признакам опросника, при этом статистически значимых отклонений между основной и группой сравнения не выявлено. Подобные изменения связаны с тяжестью состояния в начале стационарного лечения, наличия у пациентов ургентной патологии (ожоговый шок).

В динамике показатели качества жизни через 1 месяц после окончания стационарного лечения показали улучшение в основной и группе сравнения. Вместе с этим, по некоторым показателям пациенты из группы III обгоняли группу II по темпам восстановления.

Через 6 месяцев от момента лечения у пациентов основной группы повышение достигло значимых достоверных чисел по всем критериям качества жизни.

На момент 12 месяцев от начала лечения выявились достоверные различия между группами по всем показателям, где на фоне общего улучшения в обеих группах наблюдения, в основной группе показатели качества жизни

были выше по всем критериям при  $p < 0,05$  всех показателей.

Пациенты основной группы, по истечению 1 месяца, были уже социально адаптированы, указывали на улучшение жизненных показателей и желание вернуться к трудовой деятельности.

В настоящее время изучение, анализ качества жизни является наиболее перспективным методом для улучшения качества лечения, его динамического контроля, поскольку он представляет собой субъективное ощущение самого пациента о состоянии своего здоровья, и исходя из этого метод позволяет повысить показатель удовлетворенности лечению.

При анализе результатов, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования нами было выяснено, что термические ожоги и их последствия остаются значимой проблемой в современной медицине и обществе, так как могут приводить к различным urgentным состояниям, стойкой утрате трудоспособности, вызывают у пациентов выраженные косметические дефекты, требующие выполнения оперативных вмешательств [54, 66]. Дисплазия соединительной ткани у пациентов с глубокими ожогами усложняет процесс лечения и последующей реабилитации, а до настоящего времени нет стандартов по лечению пациентов комбустиологического профиля с осложненным дисплазией коморбидным фоном. Данные авторского исследования показывают, что при ожогах у пациентов с дисплазией соединительной ткани процесс регенерации кожных покровов происходит медленнее, чаще возникает лизис кожных трансплантатов, затягиваются сроки стационарного лечения и подготовки к аутодермопластике.

На основании данных проведенного эксперимента нами была выдвинута гипотеза о том, что применение иммуномодулирующей терапии с рекомбинантным интерфероном-2 человека может улучшать качество лечения у пациентов с глубокими ожогами и дисплазией соединительной ткани, что было подтверждено в ходе исследования: у пациентов, получавших терапию сокращались сроки подготовки к операции и сроки госпитализации, не замечено осложнений в виде лизиса кожных трансплантатов, что дало

возможность к закрытию дефектов при единичной аутодермопластике. Найдены объективные гистологические доказательства положительного влияния ронколейкина на раневой процесс. Улучшение параметров качества жизни в ближайших и отдаленный периоды лечения пациентов также наблюдалось в группе пациентов, получающих иммунокорректирующую комплексную терапию. Иммунологический анализ также подтвердил наше предположение о том, что применяемый препарат компенсирует повреждения в иммунной системе при дисплазии соединительной ткани.

Таким образом дисплазия соединительной ткани является многогранной проблемой в современном мире, влияющая на развитие, течение и исход различных патологических состояний.

## ВЫВОДЫ

1. В стендовом эксперименте с наиболее часто встречающейся патогенной микрофлоре и в условиях модели раневой инфекции на лабораторных животных выявлен высокий бактериостатический эффект ронколейкина, его положительное влияние на процессы регенерации в ранах. [1-А, 7-А, 14-А, 26-А, 30-А].

2. Определено, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани заживление ожоговых ран происходит в длительные сроки, повышается тенденция к развитию гнойного воспаления, а в исходе возрастает процент инвалидизации после перенесенных ожогов, возрастает потребность в реконструктивной пластике кожи. [2-А, 3-А, 12-А, 13-А, 15-А, 16-А, 17-А, 19-А, 22-А, 23-А, 27-А, 29-А].

3. Цитокиноterapia с применением препарата ронколейкин улучшает иммунологический профиль пациентов с ожоговыми и гнойными ранами и дисплазией соединительной ткани, на что указывают показатели клеточного и гуморального иммунитета: в 2-2,5 раза уменьшаются циркулирующие иммунные комплексы, на 12,4% возрастает количество CD3 клеток. [4-А, 10-А, 28-А, 31-А].

4. В условиях комплексного лечения с использованием ронколейкина у пациентов с гнойными и ожоговыми ранами при дисплазии соединительной ткани в 1,5-2 раза уменьшаются периоперационные осложнения, улучшается приживаемость ткани при аутодермопластике, уменьшается длительность лечения, улучшается качество жизни и ближайшие и отдаленные результаты лечения. [5-А, 6-А, 8-А, 9-А, 11-А, 18-А, 20-А, 21-А, 24-А, 25-А, 32-А, 33-А].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Цитокинотерапию для восстановления иммунологической защиты пациентов с глубокими ожогами рекомендовано включать в программу комплексного лечения.

2. Показанием к применению иммунотерапии является малая эффективность традиционных методов лечения, длительность воспалительного процесса, сопутствующая патология, дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет, бронхиальная астма, хронический гепатит и другие.

3. Противопоказанием для иммунотерапии является наличие несанируемых гнойных очагов, индивидуальная непереносимость, где эффект иммунотерапии не может быть реализован.

4. Препарат ронколейкин в дозировке 500 ед. вводится подкожно или внутривенно при разведении на 100 мл изотонического раствора NaCl, кратностью от 3 до 5 раз с интервалом 2-3 суток, при тяжелых состояниях доза увеличивается до 1 мл ед. 2-3 раза в течение 7 суток.

5. При особо опасных вирусных инфекциях, в том числе COVID-19 целесообразно применение ронколейкина для лечения и профилактики постковидного синдрома в дозировке 500 тыс. ЕД кратностью 5-7 подкожных или внутривенных инъекций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалян, А. К. Особенности соотношения коллагенов в апоневрозе передней брюшной стенки у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и признаками дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.К. Абалян, А.Н. Айдемиров, А.З. Вафин // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. – Т. 11, №2- 2. – 348-351.
2. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: уч.-метод. пособие [Текст] / Л. Н. Аббакумова ; СПбГПМА. - СПб, 2006г. – 36 с.
3. Аббакумова, Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации [Текст] / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, С.Ф. Гнусаев, // Педиатр. - 2016. – Т. 7, №2. – С. 5-39.
4. Алексеев, А.А. Анализ основных статистических показателей работы российских ожоговых стационаров за 2009 - 2012 годы [Текст] / А.А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // сборник научных трудов, Москва, 13-16 октября 2013 г. / ФГБУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского МЗ РФ; гл. редактор А.А. Алексеев. – Москва, 2013. – С. 5-8.
5. Алексеев, А.А., Тюрников, Ю.И. Анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2016 год [Текст] / А.А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // Термические поражения и их последствия: сб. материалов международной конференции, Москва, 31 октября – 3 ноября 2017г. / Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов» 5 съезд комбустиологов. - Москва, 2017. – С. 5-8.
6. Алексеев, А.А. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации [Текст] / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков, и др. // Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – 2014. – 22 с.
7. Алексеев, А.А. Принципы организации и оказания медицинской

помощи пострадавшим от ожогов [Текст] / А.А. Алексеев, С.В. Попов // Сборник тезисов конференции «Актуальные вопросы лечения термической травмы». – 2015. – № 55. – С. 13–14.

8. Аринчев, Р.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на усредненную стоимость лечения хирургических больных [Текст] / Р.С. Аринчев // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. – Т. 19, №10. – С. 26-28.

9. Бабцева, А.Ф. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учебное пособие [Текст] / под ред. А.Ф. Бабцевой [и др.]. – Благовещенск, 2010. – 101 с.

10. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / М. Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. - Т. 24, №4. – С. 164-172.

11. Бивалькевич, В.А. Корреляция между частотой встречаемости пострадавших с термической травмой терминальной стадии и природой термического агента [Текст] / В.А. Бивалькевич, А.Д. Белодурина // III всероссийская научно-практическая олимпиада студентов и молодых ученых по медицине катастроф : сб. материалов олимпиады, Москва, 22 апр. 2016. – С. 17.

12. Бондаренко, Н.Н. Морфологические особенности скелетных тканей у детей с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии [Текст] / Н.Н. Бондаренко, А.И. Кравченко // Травма. -2015. – Т. 16, №4. – С. 85-89.

13. Борисов, А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы [Текст] / А.Г. Борисов // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45- 50.

14. Бубнова, Н.А. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей [Текст] / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова. - 2-е издание, обновленное и исправленное. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.

15. Владимиров, И.В. Современные возможности улучшения

результатов лечения ожоговых ран [Текст] / И.В. Владимиров, Д.В. Черданцев, Д.В. Владимиров, Т.П. Ванюхина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4.

16. Власов, А.А. Применение коллаген-хитозановых раневых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов : дис. канд. мед. наук. / А.А. Власов. – Красноярск, 2010. – 126 с.

17. ВОЗ. Ожоги. Информационный бюллетень. 2012. № 365. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/index.html>

18. Волочкова, Н.С. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных [Текст] / Н.С. Волочкова, С.Ф. Субханкулова, А.Ф. Субханкулова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. - № 1. – 8-16 с.

19. Ганиева, Р.Р. Эпидемиология ожогового травматизма у взрослого населения за 2015 год [Текст] / Р.Р. Ганиева, А.Р. Гилязова, Г.М. Киямова. // Форум молодых ученых. – 2019. - № 3 (31). – 251-256.

20. Горшеев, А.Н. Комплексный подход к профилактике гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных [Текст] / А.Н. Горшеев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. - № 4 (30). – С. 62-64.

21. Гривенко, С.Г. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции [Текст] / С.Г. Гривенко, Н.Н. Деркач, Э.Р. Кондратюк // Медицинский вестник Юга России. - 2017. – Т. 8, №3. – С. 33-37.

22. Григус, Я.И. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения [Текст] / Я.И. Григус, О.Д. Михайлова, А.Ю. Горбунов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - №6 (118). – С. 89- 94.

23. Громова, О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний [Текст] / О.А. Громова ; М.: ПротоТип, 2006. – 234 с.

24. Дакуко, Л.А. Новые критерии диагностики степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / А. Н. Дакуко, Л. А. Кривцова, В. П. Конев // Актуальные вопросы оказания медицинской и социальной помощи детям, оставшимся без попечения родителей и находящимся в трудной жизненной ситуации, в доме ребенка : материалы Межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию КУЗОО "Специализированный дом ребенка". - Омск, 2018. - С. 60-67. - Библиогр.: с. 66-67

25. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [Текст] / Р.О. Демидов, С.А. Лапшина, С.П. Якупова. // Практическая Медицина. - 2015. - №4-2 (89). – С. 37-40.

26. Денисов, А.С. Экспресс-диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы [Текст] / А.С. Денисов, Д.П. Загорак // Пермский медицинский журнал. - 2018. – Т. 35, №5. – С. 36-41.

27. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): руководство для врачей [Текст] / Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. - 372 с.

28. Емельянова, А.М. Взаимосвязь гистологической картины и степени клинических проявлений дисплазии у пациентов с глубокими ожогами [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 2.

29. Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-комбустиолога [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental and applied sciences today XIV: Proceedings of the Conference, North Charleston, 20- 21.02.2018. / North Charleston, SC, USA: CreateSpace, 2018. - Vol. 1. – P. 12-15.

30. Емельянова, А.М. Клинический случай лечения хронических

трофических язв с использованием аутоплазмолифтинга у пациента с дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental science and technology – promising developments XVII: Proceedings of the Conference, North Charleston, 26-27.11.2018. / North Charleston, Cary, USA: Lulu Press, 2018. - Vol. 1. – P. 21-24.

31. Емельянова, А.М. Комбинированная травма в практике врача-комбустиолога: клинический случай [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. - № 4. – С. 44-47.

32. Емельянова А.М. Комплексное лечение и профилактика инфекционных осложнений при ожогах [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров. – Mauritius: LAP Lambert Academic Publishing RU, 2019. – 53 с.

33. Емельянова, А.М. Лечение глубоких ожогов при сахарном диабете [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы : сб. материалов XI Всерос. науч.-практ. конф., Казань, 2019 г. / Казан.гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РТ, Управление здравоохранения г. Казани, Центр «Диабетическая стопа» г. Казани; под ред. К.А. Корейба. – Казань: «АртПечатьСервис», 2019. – 244 с.

34. Емельянова, А.М. Случай лечения термического ожога 3 степени у пациента с дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. - № 2 (24). – С. 63-65.

35. Емельянова, А.М. Современные методы лечения гнойных и ожоговых ран [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2020. -№ 1 (43). – С. 27-34.

36. Еньчева, Е.А. Эффективность комбинированного хирургического лечения ожогов III степени : дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Еньчева. – Пермь, 2017. – 135 с.

37. Завражнов, А.А. Раны и раневой процесс: учебно-методическое пособие для интернов, ординаторов и практических врачей [Текст] / А.А. Завражнов, М.Ю. Гвоздев, В.А. Крутова // Краснодар, 2016. – 29 с.
38. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. [Текст]/ Росстат. – М., 2017. – 170 с.
39. Земсков, В.М. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе, при массовых катастрофах [Текст]/ В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 9.
40. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики [Текст]/ Э.В. Земцовский, Е.В. Тимофеев, Е.В. Вютрих. // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 3-8.
41. Земцовский, Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! [Текст] / Э.В. Земцовский // Врачебные ведомости. - 2010. - № 3(53). - С. 76-80.
42. Зиновьев, Е.В. Пути улучшения результатов оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах населению, проживающему вне региональных административных центров : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е.В. Зиновьев. - Н. Новгород, 2008. - 39 с.
43. Змеева, Е.В. Лучевая диагностика термических ожогов верхних конечностей [Текст] / Е.В. Змеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 3. – С. 61–63.
44. Иванов, И.С. Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом [Текст] / И.С. Иванов, В.И. Темирбулатов, М.Е. Клеткин. // Новости хирургии. - 2018. – Т. 26, №3. – С. 293-300.
45. Иванова, И.И. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / И.И. Иванова, И.И. Макарова, С.Ф. Гнусаев. // Экология человека. - 2016. - №3. – С. 24-29.

46. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей [Текст] / Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 702 с.

47. Кадурина, Т.И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов [Текст] / Т.И Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2015. – Т. 10, №1. – С. 5-35.

48. Казарьян С.М. Организационно-методические особенности раннего хирургического лечения ограниченных глубоких ожогов в условиях чрезвычайных ситуаций : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Казарьян. – Санкт-Петербург, 2009. - 18 с.

49. Калаева, Г.Ю. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев. // Педиатрическая фармакология. - 2017. – Т. 14, №5. – С. 373- 379.

50. Кичатова, Е. Ю. Совершенствование деятельности сестринского персонала ожоговых отделений : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Кичатова. - Москва, 2004. - 24 с.

51. Клеменов, А.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: нерешенные вопросы и дискуссионные проблемы [Текст] / А.В. Клеменов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 358-363.

52. Клинические рекомендации: коморбидная патология в клинической практике [Текст] / ред. совет Р.Г.Оганов [и др.]. – Москва: Профмедфорум, 2017. – 56 с.

53. Клинические рекомендации: Стратегия и тактика противошоковой терапии тяжелообожженных [Текст] / В.А. Жегалов, Т.В. Поято, А.П.Фролов. – Нижний Новгород, 2011. – 26 с.

54. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи

пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях [Текст] / ред. совет : Шабанов В.Э [и др.]. – Москва, 2015. – 37 с.

55. Козинец, Г.П. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения [Текст] / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский,. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 24 с.

56. Кононова, Н.Ю. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.Ю. Кононова, Е.Г. Бутолин, В.Г. Иванов. // Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». - 2017. – Т. 27, №3. – С. 362-367. роль магния

57. Корнилов, Н.В. Травматология и ортопедия: учебник [Текст] /под ред. Н.В. Корнилова. - 3-е изд., доп. И перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 592 с.: ил.

58. Кравцов, Ю.А. Клинические примеры дисплазии соединительной ткани у пациентов разного возраста с хирургической патологией [Текст] / Ю.А. Кравцов, М.В. Яворская // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 49-57.

59. Кулемин, М.Э. Местное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратами «Ронколейкин» и «Димексид» [Текст] / М.Э. Кулемин, А.А. Чернова, С.Н. Стяжкина, и др. // ACADEMY. – 2019. – 1 (40). – С. 75-76.

60. Лафи, С.Г. Психологические аспекты ожоговой травмы [Текст] / С.Г. Лафи. – Омск: ОмГМА, 2014. – 178 с.

61. Луценко, Ю.А. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Ю.А. Луценко, Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова. // Вестник ВолГМУ. - 2019. - №3 (71) - С. 58- 61.

62. Мартынов, А. И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана [Текст] / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер. // Терапевтический архив. - 2000. - № 9.

- С. 67–70.

63. Мартынович, Н.Н. Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Н.Н. Мартынович, Т.В. Толстикова // Сибирский медицинский журнал. - 2015. – Т. 135, №4. - С. 121-125.

64. Милица, К. Н. Патогенетические подходы к выбору метода восстановления передней брюшной стенки при острых заболеваниях органов брюшной полости [Текст] / К. Н. Милица, Г. Д. Мисуна // Харк. хірург. Школа. - 2009. - № 3.1 (35). - С. 291— 294.

65. Михин, И.В. Ожоги и обморожения : учеб. пособие [Текст] / И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко ; под общ. ред. И.В. Михина. – Волгоград: ВолгГМУ, 2012. – 87 с.

66. Моррисон, В.В. Эндотелиальная дисфункция при термической травме [Текст] / В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов, А.В. Моррисон // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. - № 15 (2). – С. 377-379.

67. Мурга, В.В. Особенности оперативного вмешательства у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / В.В. Мурга // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 54-56.

68. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] / ред. совет: А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – 76 с.

69. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение [Текст] / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев. // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С. 2-7.

70. Нечаева, Г.И. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти [Текст] / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.А. Викторова. // Российские медицинские вести. - 2004. – Т. 9, № 3. – С. 25-32.

71. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги

дыхательных путей. Клинические рекомендации [Текст]: материалы V съезда комбустиологов России 2 ноября 2017 г. – Москва, 2017. – 118 с.

72. Осиков, М.В. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме [Текст] / М.В. Осиков, А.Г. Лихачева, Л.Ф. Телешева // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 8 (2). – С. 381-386.

73. Пономарева, Н.А. История и этапы развития комбустиологической службы в России [Текст] / Н.А. Пономарева, А.В. Воробьев, В.А. Жегалов. // Здравоохранение Российской Федерации. - 2009. - №6. - С. 45-48.

74. Попков, В.М. Активация липопериоксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии : монография [Текст] / В.М. Попков, Н.В. Чеснокова, М.Ю. Ледванов. – Пенза: Издательский дом «Академия Естествознания», 2012. – 275 с.

75. Рева, И.В. Оптимизация хирургической тактики лечения больных с глубокими термическими ожогами [Текст] / И.В. Рева, И.В. И.А. Одинцова, В.В. Усов. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2017. – Т. 176, №2. – С. 45-50.

76. Румянцева, В.А. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани [Текст] / В.А. Румянцева, Е.В. Заклязьминская // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2015. - №2 (8). – С. 5-17.

77. Ручин, М.В. Восстановление функции и анатомической целостности структур опорно-двигательной системы у пациентов с глубокими ожогами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Ручин. – Пермь, 2019. – 23 с.

78. Самарцев, В.А. Результаты комплексного лечения глубоких ожогов [Текст] / В.А. Самарцев, Т.И. Карпунина, М.В. Кузнецова. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 15-19.

79. Смирнов, С.В. Применение отечественного универсального пенополиуританового покрытия «Локус» для лечения ран, ожогов и ран [Текст]

/ С.В. Смирнов, М.В. Шахламов, М.А. Литинский // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 1. – С. 117–124.

80. Соболева, М.Ю. Морфологическая характеристика кожи при термической травме у детей [Текст] / М.Ю. Соболева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 108-114.

81. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике [Текст] / А.А. Спасов ; Волгоград: Отрок, 2000. – 272 с.

82. Спиридонова, Т.Г. Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных [Текст] / Т.Г. Спиридонова [и др.] // Методические рекомендации (№ 15). М., 2014. – 22 с.

83. Стяжкина, С.Н. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве [Текст] / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Е.М. Виноходова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9-1. – С. 21-23.

84. Стяжкина, С.Н. Актуальные проблемы лечения ожоговых ран у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани [Текст] / С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, А.М. Емельянова. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 99-102.

85. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани в клинической практике [Текст] / С.Н. Стяжкина, Г.З. Губайдуллина, Э.Н. Фаттахова // Вестник науки и образования. - 2016. - №5 (17). – С. 76-78.

86. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.Д. Князев, И.И. Минаханов // Современные инновации. – 2016. - № 5(7). - С. 57.

87. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани у больных ожогового профиля [Текст] / С.Н. Стяжкина, Е.Т. Колесникова, А.Н. Люкина. // Удмуртский медико-биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 2. – С. 40-43.

88. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине, принципы лечения и профилактики: учебно-методическое пособие [Текст] / под

ред. С.Н. Стяжкиной. – Ижевск, 2015. – 44 с.

89. Стяжкина, С.Н. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога [Текст] / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, А.Ю. Михайлов. // Пермский медицинский журнал. - 2014. –Т. 31, №1. – С. 14-19.

90. Стяжкина, С.Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани [Текст] / С.Н. Стяжкина, Э.Е. Егорова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 73.

91. Стяжкина, С.Н. Термические ожоги и методы хирургического лечения [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, И.Ф. Мияссарова. // Удмуртский медико- биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 1. – С. 29-33.

92. Сычевский, М.В. Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа I при лечении обширных ожоговых ран IIIA степени : дис. ... канд. мед. наук / М.В. Сычевский. – Москва, 2010. – 114 с.

93. Телешева, Л.Ф. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме [Текст] / Л.Ф. Телешева, М.В. Осиков, А.Г. Лихачева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 381-386.

94. Тимофеев Е.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы [Текст] / Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 34-45.

95. Тихомирова, Н.Ю. Особенности качества жизни у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния [Текст] / Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, З.А. Басте. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 6. – С. 87-90.  
гипермобильность суставов, магний

96. Убайдуллаева, В.У. Морфологическое исследование заживления ран с использованием различного вида покрытий при термических ожогах кожи [Текст] / В.У. Убайдуллаева, Б. А. Магруппов, А. Ж. Фаязов. // Вестник экстренной медицины. - 2016. - №3.

97. Унижаева А.Ю. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме [Текст] / А.Ю. Унижаева, С.А. Мартынчик // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 6 (28).
98. Ухов, Ю.И. Гистологическая интерпретация степени тяжести дисплазии соединительной ткани в клинической практике [Текст] / Ю.И. Ухов, И.С. Собенников, С. Котанс. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. № 4. С. 29-33.
99. Фаязов, А.Д. Современные методы местного лечения ожоговых ран [Текст] / А.Д. Фаязов, Д.Б. Туляганов, У.Р. Камилов. // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – 43-47.
100. Холубкевич, Ю.П. Повышение эффективности комплексного лечения у больных с глубокими ожогами на основе математического моделирования : дис. ... канд. мед. наук / Ю.П. Холубкевич. - Воронеж, 2009. - 118 с.
101. Царев, О.А. Прогнозирование осложненного клинического течения варикозной болезни вен нижних конечностей на основании анализа фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани [Текст] / О.А. Царев, А.Ю. Анисимов, Н.Н. Захаров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. - №4. – С. 587-591.
102. Часнойть, А.Ч. Механизмы действия вакуумной терапии ран [Текст] / А.Ч. Часнойть, Е.В. Жилинский, А.Е. Серебряков. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2015. – №4. – С. 25-35.
103. Чурилина, А.В., К вопросу о роли магния в формировании дисплазии [Текст] / А.В. Чурилина, О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая. // Здоровье ребенка. - 2010. - №5. – С. 97-100.
104. Шабаева, Е.Н. Анталогия синдрома дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.Н. Шабаева, Г.А. Краснояров // Вестник бурятского государственного университета. Медицина и фармация. - 2017. - № 1. - С. 20-25.
105. Шевченко, С.М. Ронколейкин® (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность

применения малых доз [Текст] / С.М. Шевченко, С.Н. Нестеренко, Ю.Е. Бурда.  
// Мир медицины. - № 5. – 2000. - С. 21-23.

106. Шепелева, В.М. Комплексное лечение глубокого ожога туловища и верхней конечности: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина. // Международный полиязычный научный журнал «Modern science». – 2020. - №5. – С. 270-273.

107. Шепелева, В.М. Комплексное лечение пациентов с ожогами 3 степени: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина. // Журнал «Modern science». - 2020. - №4-3. – С. 299-302.

108. Шепелева, В.М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина. // I Съезд травматологов-ортопедов Приволжского федерального округа. - Нижний Новгород, 2020.

109. Шепелева, В.М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина. // Журнал «Modern science». – 2020. - №4-1. - С. 294-297.

110. Шепелева, В.М. Тяжелый клинический случай ожоговых ран обширной площади поражения [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина. // Сборник тезисов VII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2020.

111. Юнусов, О.Т. Современный подход к лечению пациентов с глубокими ожогами [Текст] / О.Т. Юнусов, Х.К. Карабаев, З.Я. Сайдуллаев. // Достижения науки и образования. - 2019. - №11 (52). – С. 75-78.

112. Юрова, Ю.В. Объективные критерии готовности пациентов с гранулирующими ожоговыми ранами к свободной аутодермопластике [Текст] / Ю.В. Юрова, И.В. Шлык, П.К. Крылов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015.- Т. 174, № 2. – С. 57-62.

113. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней [Текст] / В.М. Яковлев,

Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 9-12.

114. Ярец, Ю.И. Лабораторные критерии готовности раны к проведению аутодермопластики [Текст] / Ю.И. Ярец // Журнал Гроднетского ГМУ. - 2017. – Т. 15, №5. – С. 544-550.

115. Яхяева, Г.Т. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами [Текст] / Г.Т. Яхяева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева. // Вопросы современной педиатрии. - 2016. – Т. 15, №2. – С. 175-179.

116. Adil, S.O. Pattern of unintentional burns: A hospital based study from Pakistan [Text] / S.O. Adil, E. Ibran, N. Nisar, K. Shafique // J. Burns. – 2016. – V. 42. – I. 6. – P. 1345– 1349.

117. Ahvaz,i B. The emerging structural understanding of transglutaminase 3 [Text] / B. Ahvazi, K.M. Boeshans, F. Rastinejad // J. Struct. Biol. — 2004. — Vol. 147, № 2. — P. 200-207.

118. Ahvazi, B. Roles of calcium ions in the activation and activity of the transglutaminase 3 enzyme [Text] / B. Ahvazi, K.M. Boeshans, W. Idler. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 26. — P. 23834-23841.

119. Alberts B. Molecular Biology of the Cell [Text] / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis. - 4th edition. - New York: Garland Science, 2002. – 1464 p.

120. Atiyeh, B.S. Burn prevention mechanisms and outcomes: Pitfalls, failures and successes [Text] / B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N.Hayek // J. Burns. – 2009. – Vol. 35. – I. 2. – P. 181–193.

121. Attenhofer, Jost C. Left ventricular cardiomyopathy in mitral valve prolapse: fact or fiction? [Text] / Jost C. Attenhofer, M. Greutmann M, H.M. Connolly. // EMJ Cardiol. – 2015. - 3(1). – P. 30-37.

122. Barajas-Nava L.A. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection [Text] / L.A. Barajas-Nava, J. López-Alcalde, M. Roquéi Figuls. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. - № 6.

123. Brusselaers, N. Severe burn injury in europe: a systematic review of the

incidence, etiology, morbidity, and mortality [Text] / Nele Brusselaers, Stan Monstrey, Dirk Vogelaers // Critical Care. - 2010. - №14 (5).

124. Cancio, L. Initial assessment and fluid resuscitation of burn patients [Text] / L. Cancio // Surg Clin North Am. - 2014. - № 94:741–54.

125. Castori, M. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions [Text] / M. Castori, B. Tinkle, H. Levy. / American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics. - 2017. - Vol. 175C. - P. 148-157.

126. Coles, W. Hypermobility in children [Text] / W. Coles, A. Copeman, K. Davies // Paediatrics and child health. - 2018. - Vol. 28, no. 2. -P. 50-56.

127. Colombi, M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders [Text] / M. Colombi, C. Dordoni, N. Chiarelli. // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. - 2015. - Vol. 169C, № 11. - P. 6-22.

128. Davey, P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients [Text] / P. Davey, E. Brown, E. Charani. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. - № 4.

129. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012 [Text] / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes. // Crit Care Med. – 2013. - № 41:580– 637.

130. Fagan, S.P. Burn Intensive Care [Text] / S.P. Fagan, M. Bilodeau, J. Goverman // Surgical Clinics of North America Management of Burns. – 2014. – V. 94(4). – P. 765– 779.

131. Foster, K. Clinical guidelines in the management of burn injury: a review and recommendations from the organization and delivery of burn care committee [Text] / K. Foster // J Burn Care Res.- 2014. - №35:271–83.

132. Frieri, M. Wounds, burns, trauma, and injury [Text] / K. Kumar, A. Boutin // Wound Medicine. – 2016. – V. 13. – P. 12–17.

133. Gacheru, S.N. Structural and catalytic properties of copper in lysyl

oxidase [Text] / S.N. Gacheru, P.C. Trackman, M.A. Shah. // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265, № 31. — P. 19022-19027.

134. Gauglitz, G.G. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options [Text] / G.G. Gauglitz // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2013. - № 6:103– 14.

135. Ghibellini, G. Neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: Update and perspectives [Text] / G. Ghibellini, F. Brancati, M. Castori // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. - 2015. - Vol. 169C, № 1. - P. 107-116.

136. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper № 54 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>.

137. Gunning, A.C. Demographic patterns and outcomes of patients in level I trauma centers in three international trauma systems [Text] / A.S. Gunning, K.W. Lansink, K.J. van Wessem. // World J Surg. – 2015. - №39: 2677– 84.

138. Haller, G. Lack of joint hypermobility increases the risk of surgery in adolescent idiopathic scoliosis [Text] / G. Haller, H. Zabriskie, S. Spe-har. // Journal of Pediatric Orthopaedics -Part B. - 2018. - Vol. 27, no. 2. - P. 152-158.

139. Hautier, A.P. Surgical treatment of acute burns and post burn skin contractures [Text] / A.P. Hautier, Ainaud, V. Bernini // J. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2014. – V. 57. – P. 212–214.

140. Jeng, J, Burn care in disaster and other austere settings [Text] / J. Jeng, N. Gibran, M. Peck // Surg Clin North Am. - 2014. - № 94:893– 907.

141. Karppinen, S.M. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring [Text] / S.M. Karppinen, R. Heljasvaara, D. Gullberg. // F1000Research. – 2019. - 8 :787.

142. Lars, P.K. The properties of the “ideal” donor site dressing: results of a worldwide online survey [Text] / P.K. Lars, M. Giretzlehner, M. Trop. // Ann Burns Fire Disasters. - 2013. - № 26:136–41.

143. Lefebvre, F. Magnesium enhances human pancreatic elastase digestion of 125I- labeled elastin [Text] / F. Lefebvre, P.V. Graves. // *Experientia*. — 1985. — Vol. 41, № 5. — P. 628-631.
144. Maan, Z.N. Burns ITU admissions: Length of stay in specific levels of care for adult and paediatric patients [Text] / Z.N. Maan, Q. Frew, A.H. Din // *J. Burns*. — 2014. — V. 40(8). — P. 1458–1462.
145. Malfait, F. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes [Text] / F. Malfait, C. Francomano, P. Byers. // *Am J Med Genet*. — 2017. — 175 (1). — P. 8-26.
146. Mio, K. Evidence that the serum inhibitor of hyaluronidase may be a member of the inter-alpha-inhibitor family [Text] / K. Mio, O. Carrette, H.I. Maibach. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 42. — P. 32413-32421.
147. Murphy, F. Treatment for burn blisters: debride or leave intact? [Text] / F. Murphy, J. Amblum // *Emerg Nurse*. - 2014. - № 22: 24–7.
148. Payapvipapong, K. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color [Text] / K. Payapvipapong, N. Niumpradit, C. Piriyanand. // *J Cosmet Dermatol*. - 2015. - № 14:83–90.
149. Pompermaier, L. Long-term survival after burns in a Swedish population [Text] / L. Pompermaier, I. Steinvall, M. Fredrikson // *J. Burns* — 2016. — Available online 6 September 2016.
150. Rippa, A.L Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved [Text] / A.L. Rippa, E.P. Kalabusheva, E.A. Vorotelyak // *Cells*. - 2019. — 8:607.
151. Sakallioglu, A.E. Interactions of systemic immune response and local wound healing in different burn depths: An experimental study on rat [Text] / Sakallioglu, A.E.; Basaran, O.; Karakayali. // *J. Burn. Care Res*. — 2006. - № 27. - P. 357-366.
152. Senni, K. Magnesium and connective tissue [Text] / K. Senni, A. Foucault–Bertaud, G. Godeau // *Magnes Res*. — 2003. - 16(1). — P. 70–74.
153. Serghiou, M.A. Clinical practice recommendations for positioning of the burn patient [Text] / M.A. Serghiou, J. Niszczak, I. Parry. // *Burns*. — 2016. - №

42:267–75.

154. Tricco, A.C. Seeking effective interventions to treat complex wounds: an overview of systematic reviews [Text] / A.C. Tricco, J. Antony, A. Vafaei. // BMC Med. – 2015. - № 13:89–102.

155. Ubbink, D.T. Evidence-based care of acute wounds: a perspective [Text] / D.T. Ubbink, F.E. Brölmann, P.M.Go. // Adv Wound Care. – 2015. - № 4:286–94.

156. Van Venrooij, W.J. Autoantibodies against small nuclear ribonucleo-protein components [Text] / W.J.Van Venrooij // J. Rheumatol. Suppl. — 1987. — № 14. — P. 78-82.

157. Wagner, B. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review [Text] / B. Wagner, G.A. Filice, D. Drekonja. // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. - № 35: 1209–28.

158. Wolf, S.E. The year in burns 2013 [Text] / S.E. Wolf, H.A. Phelan, B.D. Arnoldo // J. Burns. – 2016. – V. 40(8). – P. 1421–1432.

159. Wong, E.G. Burns in Sierra Leone: A population-based assessment [Text] / E.G. Wong, R.S. Groen, T.B. Kamara // J. Burns. – 2014. – V. 40(8). – P. 1748–1754.

160. Yemelyanova, A.M. Clinical manifestations of connective tissue dysplasia in patients with 3rd degree burns [Text] / A.M. Yemelyanova, S.N. Styazkina, V. G. Fedorov // Research transfer: international conference, Beijing, PRC, 28.11.2018. / Minzu University of China. - Beijing, PRC, 2018. – Part 2. – P. 100-103.

161. Zhensen, Zhu The molecular basis of hypertrophic scars [Text] / Zhensen Zhu, Jie Ding, Edward E. Tredget // Burns & Trauma. – 2016. - V. 4(2).

## **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### ***Статьи в рецензируемых журналах ВАК РФ***

[1-А]. Емельянова, А.М. Взаимосвязь гистологической картины и степени клинических проявлений дисплазии у пациентов с глубокими ожогами [Текст] /

А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, А.М. Осипова, В.В. Царев // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 2. - С. 142-150.

**[2-А].** Емельянова, А.М. Случай лечения термического ожога 3 степени у пациента с дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. - № 2 (24). – С. 63-65.

**[3-А].** Емельянова, А.М. Актуальные проблемы лечения ожоговых ран у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани [Текст] / С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, А.М. Емельянова, А.Е. Матусевич, Е.А. Иноземцева, Ф.Ф. Субаев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т.1. - №1. – С. 99-102.

**[4-А].** Емельянова, А.М. Современные методы лечения гнойных и ожоговых ран [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, А.В. Субботин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2020. -№ 1 (43). – С. 27-34.

**[5-А].** Емельянова, А.М. Лечение пострадавших с обширными ожогами: тяжелый клинический случай [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т.19. - №1. – С. 52-56.

**[6-А].** Емельянова, А.М. Сложный клинический случай тяжелого травматологического повреждения конечности у молодой пациентки с положительной динамикой [Текст] / А.М. Емельянова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Том 40. – № 2. – С.118-122.

**[7-А].** Емельянова, А.М. Хусусиятҳои ташхис ва табобати сироятҳои ҷароҳатӣ бо дисплазияи бофтаи пайваस्तкунанда [Матн] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина // Авҷи Зӯҳал. – 2023. –№3. – С.49-53.

***Статьи и тезисы, опубликованные в сборниках и материалах конференций***

**[8-А].** Емельянова, А.М. Термические ожоги и методы хирургического лечения [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, И.Ф. Мияссарова, Р.И.

Иванюшкина // Удмуртский медико-биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 1. – С. 29-33.

**[9-А].** Емельянова, А.М. Clinical manifestations of connective tissue dysplasia in patients with 3<sup>rd</sup> degree burns [Text] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Research transfer: international conference, Beijing, PRC, 28.11.2018. / Minzu University of China. - Beijing, PRC, 2018. – Part 2. – P. 100-103.

**[10-А].** Емельянова, А.М. Клинический случай лечения хронических трофических язв с использованием аутоплазмолифтинга у пациента с дисплазией соединительной ткани [Text] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental science and technology – promising developments XVII: Proceedings of the Conference, North Charleston, 26-27.11.2018. / North Charleston, Cary, USA: Lulu Press, 2018. - Vol. 1. – P. 21-24.

**[11-А].** Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-комбустиолога [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental and applied sciences today XIV: Proceedings of the Conference, North Charleston, 20-21.02.2018. / North Charleston, SC, USA: CreateSpace, 2018. - Vol. 1. – P. 12-15.

**[12-А].** Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани у больных ожогового профиля [Текст] / С.Н. Стяжкина, Е.Т. Колесникова, А.Н. Люкина, А.М. Емельянова // Удмуртский медико-биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 2. – С. 40-43.

**[13-А].** Емельянова, А.М. Комбинированная травма в практике врача-комбустиолога: клинический случай [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. - № 4. – С. 44-47.

**[14-А].** Емельянова, А.М. Местное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратами «Ронколейкин» и «Димексид» [Текст] / М.Э. Кулемин, А.А. Чернова, С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова // Academy. – 2019. - №1(40). – С. 75-76.

[15-А]. Емельянова, А.М. Эпидемиология ожогового травматизма у взрослого населения за 2015 год [Текст] / Р.Р. Ганиева, А.Р. Гилязова, Г.М. Киямова, А.М. Емельянова // Форум молодых ученых. – 2019. - №3(31). – С. 251-255.

[16-А]. Емельянова, А.М. Анализ ожогового травматизма в Удмуртской Республике [Текст] / А.И. Сафиуллина, Н.А. Мартихина, А.М. Емельянова // Журнал «Биология ва тиббиёт муаммолари». - 2019. - № 1 (108).

[17-А]. Емельянова, А.М. Эпидемиология ожогового травматизма у детей за 2015 год [Текст] / Р.Р. Ганиева, А.Р. Гилязова, Г.М. Киямова, А.М. Емельянова // Форум молодых ученых. – 2019. - №3(31). – С. 256-260.

[18-А]. Емельянова, А.М. Лечение глубоких ожогов при сахарном диабете [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы : сб. материалов XI Всерос. науч.-практ. конф., Казань, 2019 г. / Казан.гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РТ, Управление здравоохранения г. Казани, Центр «Диабетическая стопа» г. Казани ; под ред. К.А. Корейба. – Казань: «АртПечатьСервис», 2019. – 244 с.

[19-А]. Емельянова, А.М. Комплексное лечение и профилактика инфекционных осложнений при ожогах [Текст] / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Mauritius: LAP Lambert Academic Publishing RU, 2019. – 53 с.

[20-А]. Емельянова, А.М. Комплексное лечение глубокого ожога туловища и верхней конечности: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина // Международный полиязычный научный журнал «Modern science». – 2020. - №5. – С. 270-273

[21-А]. Емельянова, А.М. Комплексное лечение пациентов с ожогами 3 степени: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина // Журнал «Modern science». - 2020. - №4-3. – С. 299-302.

[22-А]. Емельянова, А.М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран: клинический случай [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина // Журнал «Modern science». – 2020. - №4-1. - С. 294-297.

[23-А]. Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани пациентов ожогового отделения и ее влияние на регенерацию тканей и формирование рубца после термических ожогов [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, А.Р. Мухамадиева, Ю.Н. Николаева // Student. – 2020. - № 12. – С. 1423-1432.

[24-А]. Емельянова, А.М. Термический ожог 2 степени грудной клетки, живота, спины и бедер, осложненный некротическим целлюлитом, гнойным артритом правого коленного сустава и множественными пролежнями туловища [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, М.И. Камалова, И.И. Зарипов // Журнал «Modern science». – 2020. - №4-3. - С. 129-131.

[25-А]. Емельянова, А.М. Особенности течения раневого процесса при применении «Ронколейкина» и мази «Левомеколя» при лечении гнойных ран [Текст] / А.Р. Николаева, С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие». – Санкт-Петербург, 2021. – С. 55-58.

[26-А]. Емельянова, А.М. Частные вопросы дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.Г. Бутолин, М.Ю. Сметанин, И.В. Друк, Г.И. Нечаева, Е. Логинова, Е.А. Лялюкова, М.В. Вершинина, Т.Е. Чернышова, Н.Ю. Кононова, С.Н. Стяжкина, И.С. Маслова, Р.Р. Кильдиярова, А.М. Емельянова; под ред. Т. Е. Чернышовой. – Ижевск, 2022. – С. 152-173.

[27-А]. Емельянова, А.М. Тяжелый клинический случай ожоговых ран обширной площади поражения [Текст] / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова // Сборник тезисов VII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2020.

[28-А]. Емельянова, А.М. Современные методы лечения гнойных и ожоговых ран [Текст] / С.Н. Стяжкина, М.Д. Байрамкулов, А.М. Емельянова, Х.С. Кутбединов, А.А. Абрамович, А.В. Субботин, А.А. Киршин, З.А.

Антропова, В.В. Тихонова, Г.Р. Зиганшина, А.С. Шарыпова // Практика в медицинском вузе и пандемия: реалии и перспективы: сборник научных трудов / отв. ред. С.Н. Стяжкина, А.Р. Поздеев. - Ижевск: ИГМА, 2022. - С. 171-179.

[29-А]. Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани как проблема XXI века [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, Ю.А. Черепанова, С.А. Зыкина, З.Ф. Гараева, А.В. Алексеева // Актуальные проблемы современного образования: опыт и инновации: материалы всероссийской научно-практической конференции с дистанционным и международным участием: 21-22 декабря 2022 г. Часть 2 / отв. ред. А.Ю. Нагорнова. – Ульяновск: ЗЕБРА, 2022. – С. 77-74.

[30-А]. Емельянова, А.М. Лечебно-профилактические мероприятия при гнойной инфекции и сепсисе в хирургической клинике [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, Л.П. Сарапулова // StudNet. - 2022. - №5. - С. 4018

[31-А]. Емельянова, А.М. Детоксикационная иммунокоррекция при сепсисе [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, Г.Ф. Имамова, С.Ю. Медведева // Сборник тезисов III съезда хирургов Приволжского Федерального Округа. - Н.Новгород, 2022.

[32-А]. Емельянова, А.М. Анализ диагностики, лечения политравм в Удмуртской Республике [Текст] / А.М. Емельянова, А.Р. Бадыкова, А.А. Свидерская // Материалы Республиканской научно-практической конференции (III годовичная) ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет», посвященной 30-летию XVI-ой сессии Верховного Совета Республики Таджикистан «Актуальные вопросы современной медицины: проблемы и их решение». – 16 декабря 2022. – Таджикистан, Дангара. - С. 52-53.

#### *Рационализаторское предложение*

[33-А]. Емельянова А.М., Акимов А.А., Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Федоров В.Г. Способ лечения гнойных и ожоговых ран (удостоверение на интеллектуальную собственность № 02.20 от 12.03.2020).